

Teriparatid-Therapie
bei Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand
nach Kypho- oder Vertebroplastie aufgrund
pathologischer Wirbelkörperfrakturen

Inaugural- Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des

Fachbereichs Medizin

der

Justus- Liebig- Universität in Giessen

vorgelegt von

Janina Annika Krannig

aus

Gießen

Gießen 2009

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Direktor: Prof. Dr. med. R.G. Bretzel
des Universitätsklinikums Giessen- und Marburg GmbH
Standort Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. Hilmar Stracke
2. Gutachter: Prof. Dr. Christian Heiß

Tag der Disputation: 17.05.2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Physiologie des Skelettsystem	2
1.1.1	Der Knochen- makroskopischer Aufbau und Funktionen	2
1.1.2	Mikroskopischer Aufbau des Knochens	5
1.1.3	Interzellulärsubstanz und Knochenzellen	5
1.1.4	Funktioneller Knochenumbau	8
1.2	Regulation von Knochenstruktur und Kalziumstoffwechsel	9
1.3	Osteoporose- Beschreibung, Zahlen, Fakten	13
1.3.1	Definition der Osteoporose	13
1.3.2	Stadieneinteilungen	16
1.3.3	Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose	18
1.4	Diagnose der Osteoporose	20
1.4.1	Anamnese und klinische Untersuchung	20
1.4.2	Bildgebung	22
1.5	Therapieverfahren	27
1.5.1	Allgemeine Massnahmen- Lifestyle	27
1.5.2	Orale Kalzium- und Vitamin D Zufuhr - Die Basistherapie	27
1.5.3	Schmerz- und Bewegungstherapie	28
1.5.4	Hormone Replacement Therapy (HRT)	29
1.5.5	Bisphosphonate	30
1.5.6	Calcitonin und Fluoride	32
1.5.7	Parathormon-Teriparatid (PTH)	33
2	Fragestellung	35

3	Patienten und Methoden	37
3.1	Studiendesign	37
3.2	Knochendichtemessung Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA)	40
3.3	Laborchemische Bestimmung der biochemischen Knochen-marker	43
3.3.1	Messung des 25(OH)- Vitamin D- Spiegels im Serum	43
3.3.2	Messung des Kalzium-Spiegels im Serum	44
3.3.3	Messung des Parathormonspiegels im Serum	45
3.3.4	Messung der Alkalischen Phosphatase im Serum	46
3.4	Durchführung einer Ballonkyphoplastie	47
3.5	Durchführung der Vertebroplastie.....	50
3.6	Teriparatid	52
3.7	Statistische Auswertung	52
4	Ergebnisse	54
4.1	Beschreibung des Teilnehmerkollektivs.....	54
4.2	Darstellung und Beschreibung des Patientenalters.....	55
4.3	Betrachtung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule mittels BMD und T-Score bei den Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie (Gruppe 1).....	56
4.4	Betrachtung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule mittels T- Score bei den Patienten mit schwerer Osteoporose ohne vorausgegangene Frakturen (Gruppe 2). 62	
4.5	Betrachtung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule mittels T- Score bei den Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie und bei den Patienten mit schwerer Osteoporose ohne vorangegangene Frakturen (Gruppen 1 und 2) gemeinsam	65
4.6	Betrachtung der Knochendichte am Schenkelhals mittels T-Score bei den Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kyphoplastie (Gruppe 1).....	68
4.7	Betrachtung der biochemischen Laborparameter	71

4.7.1	Verlauf der alkalischen Phosphatase (AP)	71
4.7.2	Verlauf der Serum- Kalzium- Konzentration	74
4.7.3	Verlauf der Vitamin D- Konzentration im Serum	75
4.7.4	Verlauf der Parathormon-Konzentration im Serum	76
5	Diskussion.....	77
6	Zusammenfassung/ Summary	92
7	Literaturverzeichnis	98

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mikroskopischer Aufbau des Knochens.	4
Abbildung 2: Normaler Knochen (li) und osteoporotischer Knochen (re) im Vergleich.....	15
Abbildung 3: Osteoporotischer Knochen.	15
Abbildung 4: Abhängigkeit der Knochendichte vom Lebensalter des Patienten.	19
Abbildung 5: Alter der an der Studie teilnehmenden Patienten aus beiden Gruppen.	55
Abbildung 6: Vergleich der Mittelwerte der Knochendichte (BMD in g/cm ²) an der Lendenwirbelsäule für Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	56
Abbildung 7: Vergleich der Mittelwerte der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	57
Abbildung 8: Verlauf der Knochendichte (BMD in g/cm ²) an der Lendenwirbelsäule für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	58
Abbildung 9: Darstellung der prozentualen Veränderungen der Knochendichte (BMD in g/cm ²) an der Lendenwirbelsäule für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	58
Abbildung 10: Vergleich der Lageparameter der Knochendichte (BMD in g/cm ²) an der Lendenwirbelsäule für die Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	59
Abbildung 11: Verlauf der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	60
Abbildung 12: Darstellung der prozentualen Veränderungen der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.....	60
Abbildung 13: Vergleich der Lageparameter der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für die Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	61
Abbildung 14: Vergleich der Mittelwerte der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für Gruppe 2 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	62
Abbildung 15: Verlauf der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 2 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	63

Abbildung 16: Darstellung der prozentualen Veränderungen der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 2 vor und unter Therapie mit Teriparatid.....	63
Abbildung 17: Vergleich der Lageparameter der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für die Patienten der Gruppe 2 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	64
Abbildung 18: Vergleich der Mittelwerte der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für Gruppen 1 und 2 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	65
Abbildung 19: Verlauf der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für jeden einzelnen Patienten der Gruppen 1 und 2 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	66
Abbildung 20: Darstellung der prozentualen Veränderungen der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für jeden einzelnen Patienten der Gruppen 1 und 2 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	66
Abbildung 21: Vergleich der Lageparameter der Knochendichte (T-Score) an der Lendenwirbelsäule für die Patienten der Gruppen 1 und 2 vor und unter Therapie mit Teriparatid.....	67
Abbildung 22: Vergleich der Mittelwerte der Knochendichte (T-Score in SD) am Schenkelhals (Neck) für Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid. ...	68
Abbildung 23: Verlauf der Knochendichte (T-Score in SD) am Schenkelhals (Neck) für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.....	69
Abbildung 24: Darstellung der prozentualen Veränderungen der Knochendichte (T-Score in SD) am Schenkelhals (Neck) für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.....	69
Abbildung 25: Vergleich der Lageparameter der Knochendichte (T-Score in SD) am Schenkelhals (Neck) für die Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	70
Abbildung 26: Vergleich der Mittelwerte der alkalischen Phosphatase in U/L für Gruppe 1 vor und unter Teriparatid- Therapie.	71
Abbildung 27: Verlauf der alkalischen Phosphatase in U/L für jeden einzelnen Patienten aus Gruppe 1 vor und unter Therapie.	72
Abbildung 28: Darstellung der prozentualen Veränderungen der alkalischen Phosphatase in U/L für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	72

Abbildung 29: Vergleich der Lageparameter der alkalischen Phosphatase in U/L für die Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	73
Abbildung 30: Verlauf der Serum- Kalzium- Konzentration in mmol/l für 19 Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	74
Abbildung 31: Verlauf der Vitamin D Konzentration im Serum in ng/ml für die Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	75
Abbildung 32: Verlauf der Parathormon- Konzentration im Serum in pg/ml für 11 Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.	76
Anhang I: Messprotokoll DEXA-LWS	
Anhang II: Messprotokoll DEXA-NECK	

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tabellarische Ansicht der verschiedenen Knochenabschnitte.	4
Tabelle 2: Vergleichende Darstellung der Wirkungen der Hormone PTH und Calcitonin	11
Tabelle 3: Wichtige Hormone, die am Knochenumbau beteiligt sind.	12
Tabelle 4: Zusammenstellung der statistischen Daten zu Abbildung 5.	55
Tabelle 5: Zusammenstellung der statistischen Daten zu Abbildung 6.	56
Tabelle 6: Zusammenstellung der statistischen Daten zu Abbildung 7	57
Tabelle 7: Zusammenstellung der statistischen Daten zu Abbildung 14.	62
Tabelle 8: Zusammenstellung der statistischen Daten zu Abbildung 18.	65
Tabelle 9: Zusammenstellung der statistischen Daten zu Abbildung 22.	68
Tabelle 10: Zusammenstellung der statistischen Daten zu Abbildung 26.	71

1 Einleitung

Die Knochenerkrankung Osteoporose ist ein enormes Problem des Gesundheitswesens insbesondere auf Grund der hohen Assoziation mit knöchernen Frakturen. Trotz der Verfügbarkeit präventiver Maßnahmen steigen die Anzahl der Neuerkrankungen und die damit verbundenen Kosten stetig weiter an (Cole 2008, Dennison 2005).

Die WHO zählt die Osteoporose zu den zehn wichtigsten und teuersten Volkskrankheiten. Etwa 10% der Bevölkerung sind von dieser generalisierten Knochenerkrankung betroffen (Minne, Pollähne 2001). Eine Zunahme in den nächsten Jahren ist zu erwarten, da die demographische Entwicklung durch die steigende Lebenserwartung der Menschen geprägt ist und somit ein Anstieg der älteren Menschen in der Bevölkerung zu verzeichnen sein wird (Blahos 1999, Cooper 1999).

Derzeit schätzt man die Anzahl der an Osteoporose erkrankten Menschen auf ungefähr 7,8 Millionen. Obwohl in den vergangenen 15 Jahren in Bezug auf Diagnosestellung und Entwicklung neuer Medikamente große Fortschritte in der Osteoporosetherapie zu erkennen waren, ist die Erkrankung in Europa und insbesondere in Deutschland noch immer unterdiagnostiziert und untertherapiert. In Deutschland werden nur etwa 10 - 15% der an manifester Osteoporose erkrankten Menschen wirksam behandelt (Bartl 2008).

Gekennzeichnet ist die Erkrankung durch eine Verminderung der Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes. Daraus resultieren eine reduzierte Festigkeit des Skelettsystems und eine erhöhte Frakturneigung.

In Europa belaufen sich die jährlichen Behandlungskosten der Osteoporosetherapie auf ca. 13 Billionen Euro. Die Hauptursache stellt der lange Krankenhausaufenthalt nach pathologischen Frakturen dar (Dennison 2005).

Die Prävention und Behandlung der Osteoporose bilden daher einen Interessensschwerpunkt in der medizinischen Forschung.

Diese Arbeit befasst sich im Speziellen mit Patienten, die aufgrund einer schwerwiegenden Form der überwiegend postmenopausalen Osteoporose eine oder mehrere Wirbelkörperfrakturen erlitten haben, sich in einer orthopädischen Klinik

einem operativen Verfahren zur Wirbelkörperaufrichtung- oder stabilisierung, der minimal- invasiven Ballonkyphoplastie oder der Vertebroplastie, unterziehen mussten und anschließend zur Vermeidung weiterer Wirbelkörperfrakturen mit dem osteoanabol wirkenden Parathormon-Analogen Teriparatid behandelt wurden.

1.1 Physiologie des Skelettsystem

1.1.1 Der Knochen- makroskopischer Aufbau und Funktionen

Das menschliche Skelett besteht aus 220 einzelnen Knochen, die im Wesentlichen die drei folgenden Aufgaben erfüllen.

- Stütz- und Fortbewegungsfunktion
- Schutzfunktion
- Mineraldepotfunktion (Bartl 2001)

Gemeinsam mit den Gelenken bilden sie den passiven Bewegungsapparat, der durch die Muskulatur, den aktiven Bewegungsapparat, gelenkt werden kann (Platzer 1999). Besondere Eigenschaften des Knochens sind seine Belastbarkeit und Elastizität. Diese mechanischen Eigenschaften beruhen auf seiner speziellen Strukturanordnung.

Die in der elastischen Knochenmatrix vorhandenen Kollagenmoleküle dienen der Elastizität, die kristallinen Mineralien, Kalzium und Phosphat, dienen der Festigkeit und Rigidität des Knochens (Bartl 2001).

Der Knochen ist ein stark durchblutetes und stoffwechselaktives Organ. In der Entwicklungsphase entsteht aus dem Umbau von Knorpel und Bindegewebe der feste Lamellenknochen.

Das Gewebe unterliegt im Laufe des Lebens ständigen Umbau- und Erneuerungsvorgängen. Zum einen dient dieses „remodelling“ dem Erhalt der Festigkeit und Elastizität, zum anderen wird es zur Kalziummobilisation, zur Adaption an neue Belastungssituationen, zur Reparatur von Frakturen und zum Ersatz alten Knochengewebes benötigt (Carter 1992).

Umhüllt wird der Knochen, außer an den mit Gelenkknorpel überzogenen Flächen, von der reichlich mit Blutgefäßen und Nerven versorgten Knochenhaut, dem Periost.

Während sich im knochenbildenden Stratum osteogenicum zahlreiche Zellen, insbesondere Osteoblasten für die Knochenneubildung, befinden, kommt dem Stratum fibrosum (Faserschicht) eine erhebliche mechanische Bedeutung zu.

Es besteht aus straffem, geflechtartigem kollagenen Bindegewebe und dient auch der Befestigung von Muskeln, Sehnen und Bändern. Eine weitere essentielle Aufgabe des Periosts ist die Ernährung des Knochens, die durch die Blut- und Lymphgefäße, Nerven, Zellen und Kollagenfasern gewährleistet werden kann (Adler 1998). Bei einer Schädigung des Knochengewebes ist das Periost entscheidend am Heilungsprozess beteiligt (Frayssinet 2004). Während der Reparaturvorgänge rekrutiert es gemeinsam mit dem Knochenmark die Knochenvorläuferzellen und sorgt für deren Ausbildung zu funktionstüchtigen Osteoblasten (Calnot 2008).

Die innere Oberfläche des Knochens wird von Endost ausgekleidet. Diese markwärtsgelegene dünne Zellschicht enthält zahlreiche Osteoblasten, Osteoklasten, Knochenbelegzellen, Fibroblasten und die osteogenen Zellen der Havers'schen Kanälchen. Funktionell und morphologisch ist es dem Periost ähnlich, es finden sich lediglich weniger Kollagenfasern (Rahn 1994).

Im Knocheninneren befindet sich das Knochenmark. Man differenziert zwischen dem roten, blutbildenden Knochenmark und dem gelben, fetthaltigen Mark.

Makroskopisch unterscheidet man am Knochen zwei verschiedene Bauweisen. Unmittelbar an das Periost bzw. den Gelenkknorpel schließt sich eine Schicht dichten Knochens an, dessen Dicke je nach Ausmaß der mechanischen Belastung variieren kann. Man nennt diese Rindenschicht je nach Lokalisation **Substantia compacta** oder auch Substantia corticalis.

Im axialen Skelett (Wirbelsäule, Thorax, Schädelknochen und Becken), sowie in Epi- und Metaphysen der Röhrenknochen findet man ein schwammartig aussehendes, aus einzelnen Knochenbälkchen aufgebautes Maschenwerk, die **Substantia spongiosa**. Zwischen diesen Maschen befindet sich Knochenmark (Platzer 1999).

Die zunächst ungeordnet wirkenden Knochenbälkchen zeigen bei näherer Betrachtung eine exakte Anpassung an die Trajektionslinien (Bartl 2001).

Bei einer Gesamtmasse des Skeletts von ungefähr 5 kg fallen ca. 4 kg auf die Substantia compacta, während die Substantia spongiosa nur etwa 1 kg in Anspruch nimmt. Betrachtet man hingegen die Oberfläche der beiden Bauweisen, so fällt auf,

dass die Spongiosa eine etwa 10-fach größere Oberfläche aufweist als die Kompakta. Sie fasst etwa 80 % des Knochenvolumens, aber nur etwa 20 % der Masse (Kanis 1994, Rahn 1994).

Tabelle 1: Tabellarische Ansicht der verschiedenen Knochenabschnitte.

Makroskopische Abschnitte	Mikroskopische Abschnitte
SPONGIOSA Metaphyse Epiphyse kurze Knochen	Trabekel haben mehr oder weniger parallele Lamellen keine Blutgefäße in Trabekel Dicke <300 Mikrometer
KOMPAKTA Diaphyse der langen Röhrenknochen	äußere Grenzlamelle innere Grenzlamelle Osteone mit Havers Kanal und konzentrischen Lamellen Volkmann' sche Lamelle Schaltlamellen
PERIOST	Stratum fibrosum Stratum osteogenicum (Cambium)
ENDOST	Flache Zelllage

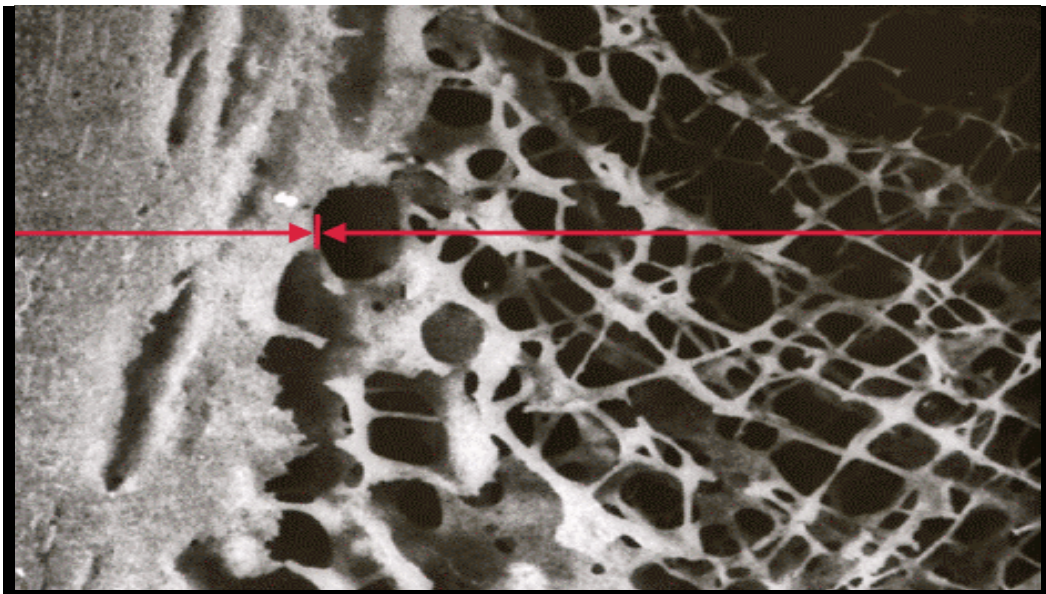


Abbildung 1: Mikroskopischer Aufbau des Knochens.
(li: Substantia-compacta, re Substantia-spongiosa)

1.1.2 Mikroskopischer Aufbau des Knochens

Das Knochengewebe setzt sich zusammen aus Knochenzellen, Osteozyten, Grundsubstanz, kollagenen Fibrillen, einer Kittsubstanz und verschiedenen anorganischen Salzen (Kalziumphosphat, Magnesiumphosphat, Kalziumcarbonat).

Anhand der Anordnung der Fibrillen können zwei Knochenarten unterschieden werden, der hauptsächlich während der Entwicklung vorkommende Geflechtknochen und der Lamellenknochen.

Charakteristisch für den differenzierteren Lamellenknochen sind Lagen von parallel verlaufenden Kollagenfibrillen, die sich mit Lagen von Knochenzellen abwechseln und um Canales centrales angeordnet sind (Platzer 1999).

Die 2-3 Mikrometer dicken, spiralg angeordneten kollagenen Fasern (Lamellen) mit ihrem zugehörigen Gefäßkanal nennt man Osteonum oder Havers' System (Platzer 1999).

Man unterscheidet Generallamellen, die sich an der Grenze zu Periost und Endost befinden, Speziallamellen, die konzentrisch um ihren Zentralkanal angeordnet sind und Schaltlamellen, die sich zwischen den Speziallamellen befinden.

Diese Lamellensysteme stehen durch Quervernetzungen miteinander in Verbindung und sorgen für eine hohe Stabilität gegenüber Druck- und Zugkräften. Zwischen den Lamellen befindet sich faserarme Kittsubstanz.

Durch die Osteone ziehen Canales perforantes, sogenannte Volkmann Kanäle, die die Zentralkanäle mit den Blutgefäßen des Periosts und Endosts verbinden. Zusätzlich sind die Zentralkanäle über Knochenkanälchen mit den Knochenhöhlen verbunden. Dort befinden sich die Osteozyten mit ihren Zytoplasmafortsätzen (Delling und Vogel 1992, Rahn 1994).

1.1.3 Interzellulärsubstanz und Knochenzellen

Interzellulärsubstanz

Das Knochengewebe ist neben dem Zahnbein das am höchsten differenzierte mesenchymale Stützgewebe des menschlichen Organismus.

Der Knochen enthält sowohl organische als auch anorganische Bestandteile und erhält dadurch seine Biegefestigkeit.

Die Interzellulärsubstanz gliedert sich in Grundsubstanz, Kollagenfibrillen und Mineralien:

- ca. 20-30% Wasser
- 25% organische Substanzen: Kollagenfasern, Grundsubstanz, Osteoid (Proteoglykane und Glykoproteine)
- ca. 45-60% Mineralien (anorganische Substanzen s.u.)

Die anorganischen Bestandteile sind vorwiegend für die Festigkeit des Knochens verantwortlich, während die organischen Bestandteile den Grad der Elastizität bedingen. Das Verhältnis dieser Matrices zueinander bestimmt den Grad von Festigkeit und Elastizität des Gewebes (Marks und Odgren 2002).

Anorganische Bestandteile sind vorwiegend die Salze Kalziumphosphat, Magnesiumphosphat und Kalziumcarbonat. Weiterhin kommen in den Oberschichten die Verbindungen Fluorapatit, Karbonatapatit und Magnesiumcarbonat vor (Moll 2002).

Die organische Knochenmatrix wird zu über 90% von Kollagen Typ I ausgefüllt. Als nicht-kollagene Substanzen spielen hauptsächlich die Proteine Osteonectin, Osteocalcin und BMP (knochenmorphogenetisches Protein 1) eine Rolle. Osteonectin bindet Kollagen und Hydroxylapatit und ist somit sowohl an der initialen Mineralisation als auch an der Stabilisierung und Anlagerung von Apatitkristallen an die Kollagenfibrillen beteiligt (Ringe 1991). Osteocalcin wird von Osteoblasten synthetisiert und ist im Serum nachweisbar. Anhand dieses Parameters sind Rückschlüsse auf die Aktivität des Knochenumbaus möglich (Stracke 1985, Stracke 1987).

Knochenzellen

Der physiologische und pathologische Knochenauf- und abbau wird durch Zellen ausgeführt, die über verschiedene Systeme miteinander in engem Kontakt stehen (Matsuo, Irie 2008).

An der Oberfläche des Knochens sind in dichter Anordnung die für den Knochenaufbau verantwortlichen **Osteoblasten** zu erkennen.

Sie bilden das Osteoid und lagern es an der Knochenoberfläche ab. Nach der Verkalkung führt dieser Vorgang zur Verbreiterung der jeweiligen Knochenstruktur.

Außerdem regeln die Osteoblasten die primäre Mineralisation des Osteoids und bilden in Verbindung mit den Osteozyten einen Transportweg für Kalzium aus dem Knochen heraus.

Im Anschluss an diese Aktivitätsphase bleiben die nun inaktiven Osteoblasten entweder an der Oberfläche haften, oder sie werden in den Knochen eingemauert und dann als Osteozyten bezeichnet (Adler 1998, Arnott 1967).

Die Knochenresorption wird von **Osteoklasten** gewährleistet (Hakeda Kumegawa 1991).

Dies sind mehrkernige Riesenzellen, die durch die Bildung und Freisetzung zahlreicher lysosomaler Enzyme (insbesondere der sauren Phosphatase) den Knochenabbau ermöglichen (Baron 1989).

Die Unterhaltung eines gesunden Skeletts mit einer adäquaten Knochenmasse hängt von einer normalen Funktion der Osteoklastentätigkeit in Bezug auf Knochenwachstum und Reparatur ab (Amling 1996).

Durch die Osteoklastentätigkeit bilden sich an der Knochenoberfläche in Abhängigkeit von ihrer Aktivität und Mobilität muldenförmige Resorptionslakunen, sogenannte Howship'sche Lakunen oder auch perforierende Resorptionstunnel (Ringe 1991). Nach erfolgter Resorption bleibt eine leere Lakune zurück (Adler 1998). Die Aktivierung, Rekrutierung und Differenzierung der Osteoklasten erfolgt im wesentlichen durch das in den Nebenschilddrüsen gebildete Parathormon. Zahlreiche weitere Hormone (Leptin, Östrogen, Schilddrüsenhormone) und eine Reihe von Wachstumshormonen sind ebenfalls beteiligt (Bartl 2001).

Osteozyten sind von Knochenmatrix umgebene, eingemauerte, inaktive Osteoblasten. Ihre Hauptfunktion besteht in der Aufrechterhaltung der Ca^{2+} - Homöostase. Überdies können sie auf Druck, Scher- und Zugkräfte reagieren und den Knochenumbau beeinflussen (Frost 1992, Ziegler 1995). Durch verschiedene Sensoren nehmen Osteozyten die auf den Knochen einwirkenden mechanischen Kräfte wahr und steuern die Aktivität der Osteoblasten- und klasten (Ikeda 2008). Sie sind daher nicht, wie ursprünglich angenommen, nur inaktive Platzhalter, sondern für die Umwandlung von mechanischen in biochemische Signale und die Kommunikation mit anderen Knochenzellen zuständig. Diese Kommunikation ist für den Erhalt der Knochengesundheit enorm wichtig (Bonewald 2007).

Durch das lakunokanalikuläre Osteozytensystem stehen die Osteozyten miteinander in Verbindung. Die Oberfläche der Lakunen und Kanälchen beträgt etwa 1200 m² und dient dem schnellen Mineralaustausch.

1.1.4 Funktioneller Knochenumbau

Das Knochengewebe befindet sich nach der Verknöcherung der Epiphysenfugen im jungen Erwachsenenalter in einem ständigen Umbau.

Sowohl ein adäquater Knochenaufbau, als auch die Anpassung der Knochenstruktur an die jeweils vorherrschenden mechanischen Bedingungen sorgen für den Erhalt eines qualitativ hochwertigen Gewebes.

Durch den Knochenumbau bzw. -austausch, das sogenannte „bone remodelling“, werden Schäden am Gewebe, die durch Mineralverlust und Matrix-Alterung entstehen können, verhindert (Martin & Seemann 2008).

Für diese Prozesse stehen zwischen 2 und 5 Millionen Baueinheiten zur Verfügung, die „bone remodelling units“.

Während der Entwicklung, wenn sich Längen-, Dicken-, und Flächenwachstum ausbilden, werden diese Umbauprozesse erfolgreich durchgeführt.

Mit zunehmendem Alter wird die Anpassungsfähigkeit des Gewebes zwar geringer, dennoch erfolgen auch im Erwachsenenalter Umbauten, die den Knochen auf die jeweiligen Bedürfnisse und Belastungssituationen einstellen (Martin & Seemann 2008, Bartl 2001).

Die skelettale Regeneration wird von einer Kaskade an biologischen Prozessen begleitet, die die Differenzierung pluripotenter Zellen, ebenso wie die enchondrale Ossifikation und den Knochenumbau mit einschließt (Carter 1998).

Das knöcherne Skelett reagiert auf gegenwärtige Belastungssituationen mit einer Art „feedback“- Reaktion: erhöhter Stress führt zur Bildung neuen Knochengewebes und zum Einbau der nötigen Mineralsalze, geringer Stress leitet die Knochenresorption ein und setzt Mineralsalze frei. Das Ergebnis von übermäßig großem Stress ist allerdings ebenfalls ein verstärkter Knochenabbau mit daraus resultierenden Stress-Frakturen und Ausbildung von Pseudozysten (Kummer 1995).

Die funktionelle Beanspruchung wirkt sich sowohl auf die äußere Gestaltung als auch auf die Innenstruktur des Knochens aus. Ein Austausch der Knochensubstanz, die

an Festigkeit und Elastizität verloren hat, ist notwendig, um einer Frakturentstehung, insbesondere auch der Entstehung von Mikrofrakturen, vorzubeugen. Die Zusammenarbeit von knochenabbauenden Osteoklasten und knochenaufbauenden Osteoblasten ermöglicht diesen für den Erhalt der Knochengesundheit entscheidenden Materialaustausch (Bartl 2001/ Adler 1998).

Der Knochenumbau wird in sieben verschiedene Phasen eingeteilt:

1. Ruhephase
2. Aktivierungsphase
3. Resorptionsphase
4. Umschaltphase
5. Anbauphase mit Osteoidproduktion
6. Anbauphase mit Osteoidmineralisation
7. Ruhephase

(Bartl 2001).

1.2 Regulation von Knochenstruktur und Kalziumstoffwechsel

Der Knochenaufbau und -abbau durch Osteoblasten- und klasten ist für den Erhalt des Gewebevolumens und die Kalziumhomöostase von entscheidender Bedeutung (Katagiri, Takahashi 2002)

Die Regulation des Knochenstoffwechsels steht in engem Zusammenhang mit der Kalzium- und Phosphatkonzentration im Serum. Ungefähr 99 % des im gesamten Organismus vorkommenden Kalziums und ca. 75 % des Phosphats liegen im Knochengewebe gespeichert vor. Anbauprozesse und Resorptionsvorgänge werden durch hormonelle Mechanismen eingeleitet und kontrolliert und sind an der Aufrechterhaltung des Serumkalziumspiegels beteiligt.

Die hormonellen Hauptregulatoren sind das in den Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse gebildete Parathormon und das in den C- Zellen der Schilddrüse gebildete Calcitonin.

Diese beiden antagonistisch wirkenden Hormone führen zu einer Aktivierung bzw. Hemmung der für den Knochstoffwechsel verantwortlichen Osteoklasten und Osteoblasten.

Die Hauptfunktion des **Parathormons** ist die Erhöhung der Kalziumkonzentration im Blutplasma. Die Produktion und Ausschüttung dieses aus 84 Aminosäuren bestehenden Peptidhormons erfolgt bei niedriger Serumkalzium-Konzentration (Brown 1995).

Die Parathormon-Sekretion löst im Magen-Darm-Trakt eine gesteigerte Kalziumresorption aus, in der Niere erfolgt eine verminderte Phosphat-Reabsorption im proximalen- und eine gesteigerte Kalzium-Rückresorption im distalen Tubulussystem. Der Knochen reagiert auf die hormonelle Stimulation mit einer Aktivierung der knochenabbauenden und Kalzium-herauslösenden Osteoklasten, sowie der Osteoid-bildenden Osteoblasten und der für die Kollagenfaserbildung zuständigen Fibroblasten.

Des Weiteren führt die Freisetzung von **Parathormon** (PTH) über eine Verstärkung der Aktivität des Schlüsselenzyms 1-alpha-Hydroxylase zur Induktion der Biosynthese des 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol). Calcitriol führt zu einer erhöhten Kalziumabsorption im Duodenum und zu einer gesteigerten Kalziumrückresorption in der Niere. Über einen negativen Rückkopplungsmechanismus wird die Sekretion des Parathormons aus den Epithelkörperchen der Schilddrüse gehemmt, sodass es wieder zu einem Knochenaufbau kommt (Nissenson 2001, Jaworski 1984, Bartl 2001).

Das in den parafollikulären Zellen der Schilddrüse gebildete **Calcitonin** ist der Gegenspieler des Parathormons und wird demnach bei einem Anstieg der Serum-Kalziumkonzentration über den Normwert hinaus freigesetzt. Dies führt zu einer Hemmung der Osteoklastentätigkeit und gleichzeitig zu einer Zunahme der Anzahl an Osteoblasten. Es erfolgt eine Einlagerung des überschüssigen Kalziums in das Skelett. Gleichzeitig sorgt die Niere für eine gesteigerte Ausscheidung.

Tabelle 2: Vergleichende Darstellung der Wirkungen der Hormone PTH und Calcitonin.

Parathormon	Calcitonin
<ul style="list-style-type: none"> • Kalziumresorption aus dem Darm steigt • Aus dem Knochen wird vermehrt Ca^{2+} und PO_4^{3-} ins Blut abgegeben • Vermehrte Kalziumrückresorption über die Nieren • Vermehrte Phosphatausscheidung mit dem Urin • Kalziumkonzentration im Blut steigt • Parathormon braucht für seine Wirkung Vitamin D 	<ul style="list-style-type: none"> • Stoppt die Aufnahme von Kalzium aus dem Darm • Kalzium und Phosphat werden vermehrt in die Knochensubstanz eingelagert • Vermehrte Kalziumausscheidung über die Nieren • Kalziumkonzentration im Blut sinkt

Neben den beiden Hauptregulatoren gibt es noch eine Reihe weiterer Faktoren, die an der Aufrechterhaltung der Serumkalziumkonzentration und dem Knochenstoffwechsel beteiligt sind. Hierzu zählen das somatotrophe Hormon (STH), das Thyreotropin- stimulierende- Hormon (TSH), das Adrenocorticotropin (ACTH), in geringem Maße die gonadalen Hormone, das Insulin, Wachstumshormone, Kortison, verschiedene Vitamine, Zytokine und Prostaglandine (Adler 1998). Ebenfalls an der Erhaltung der Knochenstruktur beteiligt ist die Qualität der lokalen Durchblutung.

Tabelle 3: Wichtige Hormone, die am Knochenumbau beteiligt sind.

Substanzgruppe	Wirkung
Östrogen	Beschleunigung der Reifung Schluss der Epiphysenfugen Erhöhung der Osteoblastenaktivität Hemmung der Osteoblasten – induzierten Rekrutierung von Osteoklasten
Testosteron	Förderung des Wachstums Reifung und Ossifikation der Epiphysenfugen
Wachstumshormon	Förderung der Mitosen im Epiphysenknorpel
Parathormon	Erhöhung der Osteoklastenaktivität über Signale der Osteoblasten Erhöhung der Ca^{2+} -Konzentration im Blut Rückresorption von Kalzium in der Niere Förderung der Bildung von Calcitriol in der Niere
Calcitonin	Verringerung der Osteoklastenaktivität Erhöhung der Osteoblastenaktivität und der Mitosen im Epiphysenknorpel Förderung der Kalziumeinlagerung in den Knochen
Thyroxin, Trijodthyronin	Förderung des Längenwachstums der Knochen

1.3 Osteoporose- Beschreibung, Zahlen, Fakten

1.3.1 Definition der Osteoporose

Die Erkrankung Osteoporose stellt die häufigste Stoffwechselerkrankung des Knochens dar und zählt nach Meinung der WHO zu den zehn wichtigsten Erkrankungen der heutigen Zeit (WHO 1994).

In einer immer älter werdenden Gesellschaft stellt die Erkrankung mittlerweile in der Öffentlichkeit eine große Beunruhigung dar. Das Auftreten pathologischer Frakturen hat entscheidende Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen und das Gesundheitssystem. Die orthopädische Versorgung spielt hier im Bereich Diagnostik und Therapie eine entscheidende Rolle (Vogel 2006).

Definitionsgemäß wird die Osteoporose von der WHO beschrieben als eine systemische Skeletterkrankung, die zu einer Erhöhung des Frakturrisikos führt. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine Verminderung der Knochenmasse und eine Verschlechterung der Knochenqualität (Rachidi 2008, Breban 2008).

Kontinuierliche Umbauvorgänge des Knochengewebes sorgen dafür, dass jährlich zwischen 4 % und 10 % der gesamten Knochenmasse erneuert werden.

Die Erkrankung Osteoporose entsteht durch ein Missverhältnis zwischen den knochenabbauenden- und knochenaufbauenden Vorgängen.

Die Ursachen für dieses Missverhältnis können zum einen aufgrund einer erhöhten Aktivität der Osteoklasten (Vermehrung der Knochenresorption) und zum anderen aufgrund einer mangelhaften Aktivität der Osteoblasten (Verminderung der Knochenformation) entstehen.

Die gestörte Mikroarchitektur zeigt sich insbesondere im spongiösen Knochen durch eine Abnahme der Trabekeldicke. Es resultiert eine erhöhte Frakturneigung für das gesamte Skelettsystem (Ringe 1991, Bartl 2001).

Besonders häufig von Frakturen betroffene Bereiche sind die Wirbelkörper, der proximale Femur und der distale Radius. Frauen tragen ein etwa 30-40% höheres Risiko im Rahmen dieser Knochenstoffwechselerkrankung einmal pathologische Frakturen zu erleiden als Männer. Die Wahrscheinlichkeit eines Frakturereignisses steigt bei Frauen nach der Menopause, im höheren Alter sind beide Geschlechter

gleichermaßen betroffen. Mehr als 40% der Frauen werden nach dem 50. Lebensjahr mindestens eine osteoporosebedingte Fraktur erleiden. Hüft- und Wirbelkörperfrakturen sind mit einer steigenden Morbidität und Mortalität assoziiert (Bonjour 1997, Chapurlat 2008).

Die Diagnose Osteoporose erfolgt gemäß der Weltgesundheitsorganisation anhand der bei einer Knochendichtemessung mittels DEXA-Verfahren (Dual-Energy-X-Ray Absorptiometry) festgelegten Referenzwerte:

“Eine Osteoporose liegt vor, wenn die Knochenmineraldichte um 2.5 Standardabweichungen (SD) unter dem statistischen Mittelwert gesunder prämenopausaler Frauen liegt (T-Score)” (Bartl 2001).

Die maximale Knochendichte (**peak bone mass**) erreicht der Mensch zwischen dem 25.-30. Lebensjahr. Anschließend wird die Knochenbilanz negativ, es folgt ein Verlust an Knochenmasse von ungefähr 1% pro Jahr. Bei postmenopausalen Frauen kann durch das Absinken des Östrogenspiegels der Knochenverlust bis auf 4% pro Jahr ansteigen (Bartl 2001).

Der Knochenabbau beginnt zunächst an Skelett-Regionen, die einen hohen Anteil an spongiosen Knochen aufweisen. Hierzu zählen die Wirbelkörper, der Oberschenkelhals, die Ferse, Rippen und Handgelenke (Bartl 2001).

Die Abbauvorgänge erfolgen zuerst an den trabekulären Verstrebungen im Inneren des Knochens. Als erstes werden die horizontalen Bälkchen resorbiert, während die vertikalen Säulen zur Aufrechterhaltung der Belastbarkeit zunächst bestehen bleiben. Die Ursachen für die Entstehung von Frakturen sind sowohl auf den verstärkten Knochenabbau, als auch auf die mangelhafte Qualität des Knochens zurückzuführen.

Es existieren acht verschieden ausgeprägte Abnormitäten des Knochengewebes, die an der osteoporotisch bedingten Fraktur beteiligt sein können:

- erniedrigte Knochendichte
- Unausgewogenheit von Kompakta und Spongiosa
- Abnahme der “Knotenpunkte” der Spongiosa
- osteoklastische Perforation der Knochenbälkchen
- minderwertiger Aufbau der Knochensubstanz
- mangelhafte Mineralisation der Knochenmatrix

- fehlerhafte Struktur und Verknüpfung der Kollagenmoleküle
- mangelhafte Reparaturmechanismen (Bartl 2001).



Abbildung 2: Normaler Knochen (li) und osteoporotischer Knochen (re) im Vergleich.

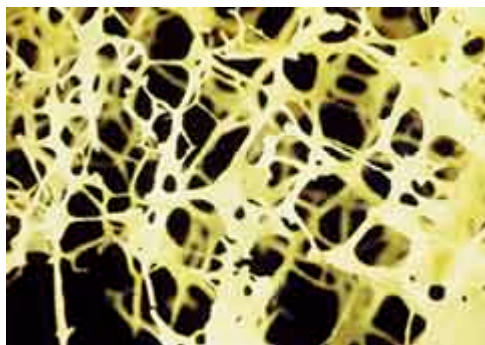


Abbildung 3: Osteoporotischer Knochen.

1.3.2 Stadieneinteilungen

Die Knochenerkrankung Osteoporose ist nach unterschiedlichen Gesichtspunkten einteilbar:

1. Einteilung nach Ausdehnung
2. Einteilung nach Ätiologie
3. Einteilung nach Alter und Geschlecht
4. Einteilung nach Schweregrad.
5. Einteilung nach Schweregrad und klinischem Bild
6. Einteilung nach Knochenhistologie

Die **Einteilung nach Ausdehnung** unterscheidet zwischen lokalisierten und generalisierten Osteoporoseformen. Hierzu zählen die Inaktivitätsosteoporose von Extremitäten, der Morbus Sudeck, die transiente Osteoporose, das Gorham-Syndrom, osteolytische Syndrome und generalisierte systemische Osteoporosen.

Bei der **ätiologischen Einteilung** wird zwischen primären, idiopathischen Osteoporosen und sekundären Osteoporoseformen differenziert.

Zu den primären Formen werden im Wesentlichen die senilen und postmenopausalen Formen gerechnet. Sekundäre Osteoporosen sind ein Symptom einer bereits bestehenden Grunderkrankung. Ursachen können endokrinologisch, hämatologisch, onkologisch, rheumatologisch, hepatisch, nephrologisch, kardiologisch oder medikamentös/toxisch bedingt sein (Bartl 2001).

Die bekannteste **Einteilung** erfolgt **nach Alter und Geschlecht**:

- **idiopathisch juvenile Osteoporose:**

Selbstlimitierende Erkrankung präpubertärer Kinder im Alter zwischen 8 und 14 Jahren; Symptome sind meist starke Rückenschmerzen und Wirbelkörper-Kompressionsfrakturen.

- **idiopathische Osteoporose junger Erwachsener**

Hauptsächlich Männer im Alter zwischen 30 und 50 Jahren sind betroffen; Wirbelkörperfrakturen sind häufig; gesteigerter Knochenabbau in Labor und Biopsie erkennbar.

- **postmenopausale Osteoporose (Typ I)**

Tritt bevorzugt bei Frauen zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr auf; nach Absinken des Östrogenspiegels postmenopausal kommt es zu einem Abfall des Gehalts an Interleukin 6 und anderen Zytokinen; dies führt zu einer verstärkten Rekrutierung und Ansprechbarkeit von Osteoklasten und somit zu vermehrtem Knochenabbau bevorzugt in spongiösem Knochen; weiterhin unterstützt eine erhöhte Parathormon-Sensitivität die verstärkten Resorptionsvorgänge; Frakturen hauptsächlich im Bereich der Wirbelkörper und des Oberschenkelhalses sind die Folge.

- **senile Osteoporose (Typ II)**

Auftreten im Alter von 70 Jahren; Ursachen sind zum einen die im Alter gesteigerten Knochenumbauvorgänge, zum anderen Faktoren wie Immobilität, Vitamin D-Mangel und ein leichter sekundärer Hyperparathyreoidismus; bei dieser Form der Osteoporose kommt es sowohl zum Abbau von spongiösen als auch zur Resorption von kortikalen Skelettanteilen (Bartl 2001).

Die vierte **Einteilung** erfolgt **nach dem Schweregrad** und wird anhand der Knochendichte festgelegt:

- **Normaler Knochen**

die Knochendichte weicht weniger als 1 Standardabweichung (SD) vom Mittelwert der maximalen Knochendichte ab.

- **Osteopenie**

die Knochendichte weicht negativ um mehr als 1 SD und weniger als 2.5 SD vom Mittelwert der maximalen Knochendichte ab.

- **Präklinische Osteoporose**

die Knochendichte weicht negativ um mehr als 2.5 SD vom Mittelwert der maximalen Knochendichte ab. Frakturen liegen nicht vor.

- **Manifeste schwere Osteoporose**

s. Präklinische Osteoporose. Zusätzlich liegen osteoporosebedingte Frakturen vor.

(Bartl 2001)

Die **Einteilung nach Schweregrad und klinischem Bild** wurde 1995 von Minne publiziert und gliedert sich in vier Stufen:

- **Schweregrad 0**
T- Score zwischen -1 und -2.5 SD, keine Frakturen vorhanden.
 - **Schweregrad 1**
T- Score unter - 2.5 SD, kein Frakturleiden bekannt.
 - **Schweregrad 2**
T- Score unter - 2.5, erste Wirbelkörperfrakturen oder Einbrüche sind aufgetreten.
 - **Schweregrad 3**
T- Score unter -2.5, mehrere Frakturen sind aufgetreten, sowohl Wirbelkörperfrakturen als auch extravertebrale Frakturen kommen vor.
- (Bartl 2001)

1.3.3 Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose

Zum heutigen Zeitpunkt sind viele genetische und erworbene Faktoren bekannt, die an der Entstehung und Förderung einer Osteoporose mitbeteiligt sind.

Zunehmendes Alter, familiäre Vorbelastung, geringe Knochendichte, Frakturen in der persönlichen Anamnese, Rauchen und niedriges Körpergewicht sind prädisponierende Faktoren, die das Auftreten einer Osteoporose begünstigen (Chapurlat 2008).

Verschiedene erworbene Risikofaktoren sind durch eine adäquate Lebensführung zu beeinflussen.

Zu diesen zählen in besonderem Maße ein chronischer Bewegungsmangel, übermäßige sportliche Aktivität, dauerhaft niedriges Körpergewicht, länger bestehende depressive Stimmungslage, verstärkter Alkoholmissbrauch (Sugimoto 2008), mangelhafte oder fehlerhafte Ernährung, ein irregulärer Hormonstatus (Östrogen- und Testosteronmangel), die langandauernde Applikation Osteoporose-fördernder Medikamente (Glukokortikoide), chronisch-entzündliche Erkrankungen und multiple Umstände, die zu einer erhöhten Sturzgefahr beitragen. Eine besondere Rolle bei der Entstehung der Erkrankung spielt der oben bereits erwähnte Mangel an Östrogen nach Ausfall der Ovarialfunktion, denn das Östradiol

scheint das vorherrschende Sexualhormon zu sein, das an Knochenreifung- und ausbildung beteiligt ist (Kaufman 2008).

Dieser postmenopausale Hormonstatus tritt zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr ein und führt zu einem gesteigerten "bone turnover" mit Verlust an Knochensubstanz (Pacifci 1998).

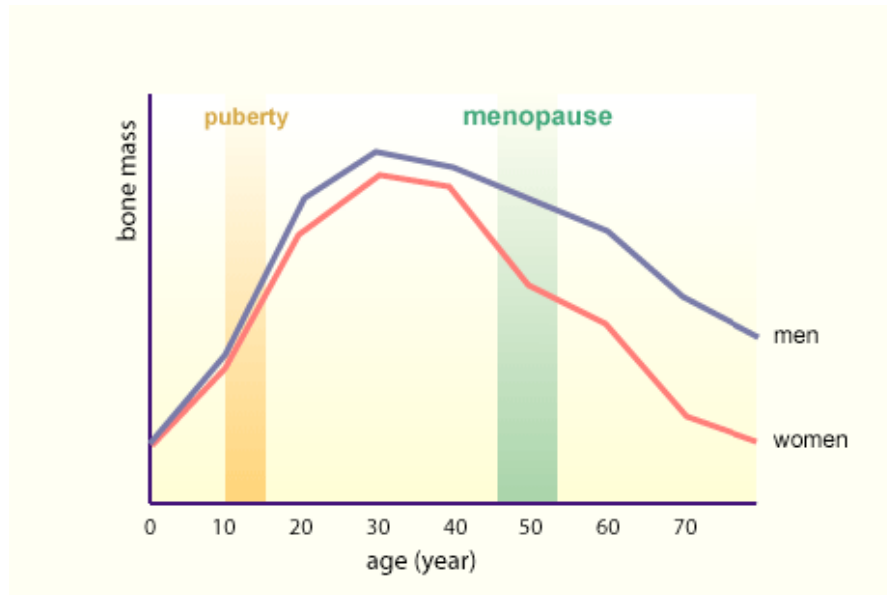


Abbildung 4: Abhängigkeit der Knochendichte vom Lebensalter des Patienten.
(modifiziert nach G.R. Mundy 1998)

Die Höhe des Knochenumsatzes spielt eine entscheidende Rolle in Bezug auf die Knochenmasse. Die Abnahme der Knochendichte während der Menopause ist auf die Steigerung des Knochenumsatzes zurückzuführen (Garnero 1996).

Die Ursache liegt hierbei in erster Linie an einer durch den Verlust des Östrogens ausgelösten Steigerung der Knochenresorption. Daraus resultiert eine erhöhte Kalzium-Freisetzung ins Serum und kompensatorisch eine gedrosselte Parathormon-Sekretion aus den Epithelkörperchen. Weiterhin sind eine Abnahme der Aktivität der 1-alpha-Hydroxylase (Schlüsselenzym für die Biosynthese des Calcitriols in der Niere) sowie eine Reduktion der Bildung der 1,25 Dihydroxycholecalciferol-Konzentration zu verzeichnen.

Die Folgen sind eine verminderte Kalzium-Resorption aus dem Dünndarm mit resultierender negativer Kalzium-Bilanz.

Weiterhin kann durch den Östrogenmangel eine verminderte Freisetzung von Calcitonin aus den parafollikulären Zellen der Schilddrüse beobachtet werden.

Das Absinken von Interleukin 6 und anderen Zytokinen als Folge des Hormonmangels führt zu einer gesteigerten Aktivität der osteoklastären Knochenzellen sowie zu einer erhöhten Empfindlichkeit des Knochens gegenüber den resorptiven Effekten des Parathormons. Daraus resultiert primär ein verstärkter Abbau des spongiösen Knochens mit entsprechender Frakturneigung.

Im Bereich der Muskulatur führt ein Mangel an Östrogenen zu einer Abnahme der Muskelkraft und es kommt kompensatorisch zu einem biomechanisch basierten Knochenabbau (Pacifci 1998, Richard 2002).

Bei Männern entsteht die Osteoporose zumeist auf Grund schwerwiegender Vorerkrankungen sowie der Einnahme knochenmassereduzierender Medikamente (Le Briot 2009).

1.4 Diagnose der Osteoporose

Seit 1994 existieren die WHO- Richtlinien zur Diagnosestellung der Osteoporose basierend auf dem Messergebnis der Knochendichte.

Diese Leitlinien werden in epidemiologischen Studien, klinischen Forschungen und Therapieempfehlungen genutzt (Kanis 2000).

Zur Diagnosefindung stehen derzeit eine Kombination verschiedener Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Vor Beginn einer intensiven diagnostischen Abklärung steht die Erhebung einer ausführlichen Anamnese und die klinische Untersuchung.

Anschließend folgen eine Osteodensitometrie, eine Bestimmung spezifischer und unspezifischer Laborparameter und eventuell ein konventionelles Röntgen.

Die Kombination dieser Untersuchungen führt zu einem individuellen Ergebnis mit speziellem Risikoprofil, das die nachfolgenden Therapieoptionen bedingt.

1.4.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Die Osteoporose zählt zu den chronischen Erkrankungen und zeigt daher in frühen Stadien meist keine klinischen Symptome. Demnach beziehen Anamnese und

klinische Untersuchung eine besondere Stellung im Rahmen der Früherkennung, insbesondere bei Patienten, die ein ausgeprägtes Risiko-Profil aufweisen.

In fortgeschrittenen Stadien treten gehäuft Schmerzen auf, die zumeist Hinweise auf das Vorliegen einer Fraktur sind.

Der Rückenschmerz ist ein Hauptgrund für Leid, Invalidität und finanzielle Belastung in der Bevölkerung (Genant 2005).

Insbesondere Frauen mit multiplen Risikofaktoren und geringer Knochendichte tragen ein hohes Risiko, einmal Frakturen zu erleiden (Cummings 1995). Lokalisation, Dauer, Intensität, Schmerzverstärkung und Schmerzcharakter sowie das Auftreten motorischer oder sensorischer Ausfallerscheinungen müssen herausgearbeitet werden, um weitere differentialdiagnostisch mögliche Erkrankungen auszuschließen.

Man unterscheidet zwischen dem akuten Rückenschmerz und dem chronischen Rückenschmerz. Während der akute Schmerz durch einen einschiessenden, stechenden Charakter gekennzeichnet ist und die Folge einer Fraktur darstellt, ist der chronische Rückenschmerz als Zeichen einer Fehlstatik des Achsenskeletts durch Über- oder Fehlbelastung des Bewegungsapparates anzusehen.

Weitere Zeichen der Osteoporose sind die Abnahme der Körpergröße (> 4 cm), Tannenbaumphänomen (1), Osteoporose- Bäuchlein (2) und Baastrup- Syndrom (3), sowie eine im Vergleich zum Scheitel- Sohlen-Abstand deutlich verlängerte Armspannweite. Dies sind charakteristische Zeichen einer Höhenminderung der Wirbelsäule. Die aus der Fehlbelastung hervorgehenden Folgeerkrankungen sind häufig Gonarthrosen, Rundrücken und extravertebrale Frakturen aufgrund einer erhöhten Fallneigung.

(1) Hautfalten im Bereich der Wirbelsäule, die in Richtung Flanke ziehen

(2) Vorwölbung des Bauches aufgrund der Fehlstatik

(3) Schmerzhaftes Berühren der Dornfortsätze, sog. "kissing spine".

Die Anamneseerhebung befasst sich in erster Linie mit der Evaluation osteoporosespezifischer Risikofaktoren.

Hierzu zählen beispielsweise Ernährungsgewohnheiten, Genussmittelkonsum, sportliche Aktivitäten, bereits durchgeführte Operationen, Beginn der Menarche und

Einsetzen der Menopause, Zyklusunregelmäßigkeiten, Anzahl der Schwangerschaften und Stillzeiten, Einnahme verschiedener Medikamente und familiäre Vorbelastungen. Ebenfalls relevant ist die Erhebung der aktuellen Beschwerdesymptomatik mit präziser Beschreibung der derzeitigen Schmerzcharakteristik. Bei der körperlichen Untersuchung wird in besonderem Maße auf Körperhaltung, Größenverlust, Wirbelsäulenverkrümmungen wie Brustkyphose oder Lendenlordose, Tannenbaumphänomen und Baastrup-Syndrom geachtet. Anhand dieser Ergebnisse ist bereits eine grobe Schweregradzuteilung möglich (Leidig 1990, Bartl 2001, 2004; Ringe 1991).

1.4.2 Bildgebung

Die Systemerkrankung Osteoporose ist durch eine niedrige Knochenmasse und eine Schädigung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert, die Folgen sind an einem erhöhten Risiko für Frakturen erkennbar (Garnero 2008).

Verschiedene bildgebende Verfahren geben Aufschluss über Knochenqualität- und -masse (Mineralsalzgehalt) und ermöglichen dadurch in Kombination mit Anamnese und Klinik eine frühzeitige Diagnosestellung. In späteren Stadien wird die Diagnose oft erst durch bereits eingetretene Frakturen manifest. Knochendichtemessungen und Nativ-Röntgenaufnahmen sind die Verfahren, die am häufigsten zur Anwendung kommen. Um eine Aussage über die Knochenmasse treffen zu können wird eine Knochendichtemessung mittels DEXA-Verfahren durchgeführt, die den Knochenmineralgehalt messen kann; das gesamte Frakturrisiko kann allerdings nicht in vollem Umfang erfasst werden (Garnero 2008).

1.4.2.1 Röntgen- Nativaufnahmen

Das konventionelle Röntgen ermöglicht eine Unterscheidung zwischen präklinischen und manifesten Osteoporosen und wird zur Verlaufskontrolle verwendet.

Eine besondere Bedeutung wird dem Skelettröntgen bei der Abklärung sekundärer Osteoporosen, bei unklaren Rückenschmerzen sowie bei der Feststellung von morphologischen Veränderungen zuteil. Bereits abgelaufene, stumme

Knochenbrüche, wie Sinterungs- und Kompressionsfrakturen, die zur Ausbildung von Fisch oder Keilwirbeln beitragen können, sind nach Art und Lage aufzudecken. Der Mineralsalzgehalt ist hierbei nicht zu bestimmen, da erst ab einer Demineralisierung von mindestens 30 %- 40 % ein Verlust von Knochensubstanz auf dem Röntgenbild zu erkennen ist; eine Osteodensitometrie zur definitiven Diagnosefindung ist daher unabdingbar (Hadji 2001). Eine orientierende Beurteilung der Knochendichte anhand erhöhter Strahlentransparenz bei osteoporotischen Knochen, sowie die Akzentuierung der vertikalen Trabekel an Wirbelkörpern und der Verlust von Substantia spongiosa mit konsekutiver Betonung der Substantia compacta geben Hinweise auf das Fortschreiten einer Knochendichteminderung.

1.4.2.2 Osteodensitometrie

Die Knochendichtemessung ist derzeit das anerkannte und empfohlene Verfahren der WHO (World Health Organisation) und DVO (Dachverband Osteologie) zur Diagnosestellung und Definition der Osteoporose.

Dies begründet sich auf den engen Zusammenhang zwischen Knochendichte (BMD) und Knochenfestigkeit (Dalen 1976).

Als Methode der Wahl zur Bestimmung der Knochenmineraldichte wird das DEXA-Verfahren in vielen radiologischen Abteilungen angewendet, um Veränderungen im Bereich des Skeletts sowohl während des Wachstums als auch im höheren Alter erkennen zu können und um Krankheitsverläufe und Behandlungsstrategien verfolgen zu können (Peppler 1981). Die Bestimmung der Knochendichte bzw. des Mineralsalzgehaltes ist im Hinblick auf das Frakturrisiko als essentielles diagnostisches Kriterium anzusehen. Die Durchführung einer Knochendichtemessung ist derzeit noch nicht als generelle "Screening-Methode" anerkannt, wird aber Patienten empfohlen, die mehrere der oben genannten Risikofaktoren in der Anamnese aufweisen oder sich einer der folgenden Gruppen zuordnen lassen:

- Alle Frauen, die über 65 Jahre alt sind
- alle postmenopausalen Frauen, die jünger als 65 Jahre alt sind und mindestens einen Risikofaktor aufweisen

- alle postmenopausalen Frauen mit Frakturen
- alle Frauen mit einer langjährigen Hormontherapie

Weitere Indikationen zur Durchführung einer BMD sind

- unklare Abnahme der Körpergröße im Alter
- unklare Rückenschmerzen
- bereits früher aufgetretene Frakturen
- Gelenkerkrankungen mit Bewegungseinschränkung
- langfristige Medikamenteneinnahme (Kortison, Marcumar, Heparin, Antiepileptika)
- Schilddrüsen- und Epithelkörperchenüberfunktion
- Zustand nach Transplantation
- niedrige Sexualhormonwerte in jüngeren Jahren
- chronische Erkrankungen oder Operationen, die zu Knochenschwund führen können.
- Anorexia nervosa
- chronische Niereninsuffizienz.

Weiterhin liefert die Knochendichte wichtige Parameter zur Kontrolle der eingesetzten Therapie.

Man unterscheidet zwischen planaren Verfahren wie der SPA (Single-photon absorptiometry), der DPA (Dual-photon absorptiometry) und der DEXA (Dual-Energy-X-Ray Absorptiometry) und volumetrischen, computertopographischen Verfahren wie der SEQCT (Single-energy quantitative computertomography), der DEQCT (Dual-energy quantitative computertomography) und der pQCT (Peripheral quantitative computertomography). Diese verschiedenen Techniken zur Bestimmung der Knochendichte sind anwendbar, die Methode der Wahl zur Diagnosefindung stellt die Dual-energy-x-ray-absorptiometry dar (Koh 2002).

Bei der planaren Messtechnik wird der Knochendichtewert in Gramm pro Quadratzentimeter (g/cm^2), bei den volumetrischen Messverfahren in Gramm pro Kubikzentimeter (g/cm^3) angegeben. Daher ist eine isolierte Betrachtung von kortikalem und spongiösem Knochen möglich (Genant 1992).

KALENDER et al. konnten 1989 zeigen, dass der kortikale Knochen im Bereich der Wirbelsäule einen prozentual deutlich geringeren Knochenmineralverlust aufweist als der spongiöse Knochen.

Ebenso stellten sie fest, dass der Mineralverlust bei Frauen signifikant höher liegt als bei Männern (Kalender 1989).

(Weiteres siehe unter Material und Methoden)

1.4.2.3 Quantitative Ultrasonometrie

Die Anwendung der Quantitativen Ultrasonometrie hat sich in den letzten Jahren aufgrund ihrer einfachen Durchführung und der nicht vorhandenen Strahlenbelastung als Screening Methode durchgesetzt.

Bei dieser Methode werden die beiden Parameter Schallgeschwindigkeit und Schallschwächung zur Beurteilung der Knochenstrukturen herangezogen. Die Messung ermöglicht die Bestimmung von Absorption, Geschwindigkeit und Reflexion der Schallwellen im Knochen und auf seiner Oberfläche.

Weiterhin kann eine Aussage über die Struktur der Knochenkompakta und der Bälkchenarchitektur getroffen werden.

Die Methode sollte als diagnostisches Ergänzungsmittel zur Knochendichtemessung mittels DEXA-Verfahren angesehen werden.

1.4.3 Laborchemische Parameter des Knochenstoffwechsels

Laborchemische Marker des Knochenstoffwechsels sind dynamische Faktoren, die eine Aussage über die Aktivität des Knochenumbaus erlauben und somit kurzfristige Änderungen widerspiegeln können.

Sie bieten einen potenten, nicht-invasiven und sicheren Weg, um Aussagen über Knochenaktivität, Therapieerfolge- und effekte, Frakturrisiko und verschiedene Stoffwechselfparameter wie Knochenverlust, Knochendichte und Knochenmasse treffen zu können (Camacho 2008).

Sowohl die Struktur als auch der zyklische Metabolismus und die hormonelle Regulation des Knochens werden durch Marker der Knochenresorption und -formation widergespiegelt (Christenson 1997). Diese biochemischen Parameter des Knochenumsatzes können in Blut und Urin nachgewiesen werden. Die Höhe der

Konzentrationen vermittelt einen Eindruck über die Aktivität des Knochenumbaus (Vasikaran 2008).

Die klinische Chemie ist zur Ergänzung der Osteoporosediagnostik und -therapie geeignet, jedoch als alleiniger Parameter nicht nutzbar (Khosla 1999).

Das laborchemische Routineprogramm im Rahmen der Osteoporosediagnostik umfasst die Bestimmung der aktuellen Werte für Kalzium, Phosphat, Kreatinin, alkalische Phosphatase (AP), γ -GT und Gesamteiweiß im Serum. Bei einem Verdacht auf eine sekundäre Osteoporose ist eine individuelle Erweiterung der Parameterbestimmung nach vermuteter Ursache erforderlich (Seibel 1999).

Zu den spezifischen am Knochenstoffwechsel beteiligten Laborparametern zählt man zum einen die am Knochenaufbau beteiligten Marker alkalische Knochenphosphatase, Osteocalcin und die beiden Propeptide (C- und N- terminal) des Kollagen Typ I im Serum, und zum anderen die an der Knochenresorption beteiligten Parameter Hydroxyprolin im Urin, freies und gesamtes Pyridinolin und Desoxypyridinolin im Urin, N- und C- Telopectide der Kollagenquervernetzungen in Urin und Serum, sowie die Tartrat-resistente saure Phosphatase (Eastell 1993, Garnero 1996).

Die spezifische Messung der alkalischen Knochenphosphatase und die Untersuchung der Prokollagenfragmente sowie anderer nicht kollagener knochenverwandter Proteine erlauben eine präzise Aussage über die komplexen Funktionen der Osteoblasten bei physiologischen und pathologischen Bedingungen (Delmas 1990). Die alkalische Knochenphosphatase und das Osteocalcin im Serum sind die aussagekräftigsten Parameter der Knochenneubildung, Kollagenabbauprodukte im Urin, Cross-linked Telopectide und Pyridinoline sind die spezifischsten Marker der Knochenresorption.

Die Bestimmung der AP dient daher dem Nachweis von Veränderungen im Bereich der Knochenbildung und macht somit ein rechtzeitiges therapeutisches Intervenieren möglich (Van Straalen 1991).

Telopectide sind die aussagekräftigsten Parameter in Bezug auf die Aktivität der Osteoklasten.

Man nutzt diese Marker insbesondere, um die Effektivität einer antiresorptiven Therapie überwachen zu können (Eyre 1997).

1.5 Therapieverfahren

Die Therapie der Osteoporose besteht aus Allgemeinmaßnahmen und spezifischen Therapieverfahren.

1.5.1 Allgemeine Massnahmen- Lifestyle

Ein knochenprotektiver Lebensstil kann die Krankheitsentstehung verzögern sowie die Progression und Ausprägung abmildern.

Hierzu zählen eine ausgewogene Ernährung (Vitamin D, K, A, C, B12, Kalzium), regelmäßige Bewegung, Einhalten eines adäquaten Körpergewichts, wenig Koffein, optimale Sichtverhältnisse zur Reduktion des Sturzrisikos (Cummings 1995), Einstellen des Nikotin- und Alkoholkonsums, rückschonende Verhaltensweisen, Reduzieren oder Umstellen osteoporosefördernder Medikamente und rechtzeitiges Erkennen von Krankheiten, die die Entstehung einer Osteoporose begünstigen könnten.

Das wesentliche Ziel der Osteoporose-Therapie ist die Vermeidung von Frakturen, insbesondere von Wirbelkörper- und Oberschenkelhalsfrakturen. Eine besondere Aufgabe des medikamentösen Managements ist daher die gezielte Herabsetzung des Frakturrisikos (Lippuner 2003).

Insbesondere bei bereits aufgetretenen Wirbelkörperfrakturen steigt das Risiko für erneute Frakturen signifikant. Lindsay et al zeigten 2001 in einer Studie, dass das Risiko erneuter Wirbelkörperbrüche insbesondere im Jahr nach der bereits bestehenden Fraktur enorm hoch ist (Lindsay 2001).

Die Therapiestrategien sollen zum einen den weiteren Verlust der Knochenmasse verhindern und zum anderen zu einer Erhöhung der Knochendichte führen.

1.5.2 Orale Kalzium- und Vitamin D Zufuhr - Die Basistherapie

Kalzium und Vitamin D sind für den Knochenerhalt unabdingbar und nehmen im Bereich des durch Therapiemaßnahmen-induzierten Knochenwachstums eine große Rolle ein (Heaney & Weaver 2003). Eine adäquate Kalzium-Aufnahme sorgt für einen qualitativ hochwertigen Knochenaufbau und reduziert nachweislich das Frakturrisiko (Heaney & Weaver 2005).

Kalzium und Vitamin D-Supplemente stellen daher die Basistherapie der Osteoporose dar und sind außerdem als Ergänzung zu anderen Therapieverfahren der Osteoporose zugelassen (Morgan 2001).

Recker et al zeigten 1992, dass ein angemessenes Maß an körperlicher Aktivität in Kombination mit einer adäquaten Kalziumsubstitution das Risiko für das Auftreten einer Osteoporose im Laufe des Lebens signifikant reduzieren kann (Recker 1992).

Die optimale Zufuhr ist individuell unterschiedlich und unter anderem abhängig von Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen.

Da eine ausreichende Kalziummenge in der Regel und insbesondere unter dem Aspekt der Osteoporoseprävention nicht allein durch die Nahrung zugeführt werden kann, wird eine orale Substitution empfohlen.

Die gültige Basistherapie für an Osteoporose erkrankte Patienten umfasst die Gabe von 1000 mg Kalzium und 1000 IE Vitamin D pro Tag. Dadurch wird die Baustoffsubstanz des Knochens bereitgestellt (Genant 1993).

Vitamin D ist ein Prohormon, das durch Sonnenexposition in der Haut bereitgestellt und nach zwei Hydroxylierungsschritten in Leber und Nieren zu 1,25 Dihydroxycholecalciferol aktiviert wird.

Mit zunehmendem Alter wird die Fähigkeit zur Vitamin D-Bildung in der Haut geringer, so dass eine Zufuhr durch bestimmte Nahrungsmitteln (Lebertran, Fettfische, Leber, Margarine und Eigelb) oder Vitamin D Präparate empfohlen wird. Eine weitere Indikation zur Substitution ist eine ungenügende Sonnenexposition.

Weiterhin für die Vitamin D-Bereitstellung relevant zu sein scheint die Funktion des exokrinen Pankreas (Teichmann 2008).

1.5.3 Schmerz- und Bewegungstherapie

Ein weiterer Grundpfeiler der Osteoporosetherapie besteht in der Schmerz- und Bewegungstherapie sowie der Sturzprophylaxe.

Die wichtigsten Ziele der Bewegungstherapie sind die rasche Mobilisierung des Patienten, die Stabilisierung und Kräftigung der Muskulatur, eine Haltungs- und Gehschulung sowie die Sturzprophylaxe.

Die Durchführung einer adäquaten physiotherapeutischen oder sporttherapeutischen Behandlung setzt eine überwiegende Schmerzfreiheit voraus. Die Durchbrechung

der Schmerzspirale wird durch physikalische Behandlungsmethoden und die Applikation von Analgetika (NSAR, COX-2-Hemmer, schwache Opiode) erreicht.

Die therapeutische Verbindung von physikalischer Therapie und Pharmakotherapie ergänzen sich zu einem integrierten Behandlungskonzept während sie als Einzelkomponenten als unzureichend angesehen werden (Scheidt-Nave 2003).

Die Leitlinien der NOF schlagen die Anwendung einer spezifischen medikamentösen Therapie bei folgenden Patienten vor:

- postmenopausale Frauen, die eine Wirbelkörper- oder Hüftfraktur erlitten haben
 - Patienten mit einem T- Score unter < 2 SD ohne weitere Risikofaktoren
 - Patienten mit einem T- Score unter < 1.5 SD und zusätzlichen Risikofaktoren
- (NOF 1998).

1.5.4 Hormone Replacement Therapy (HRT)

Bereits prämenopausal kommt es bei der Frau aufgrund des kontinuierlich sinkenden Östrogenspiegels zu einem Verlust an Knochenmasse.

Postmenopausal ist ohne eine adäquate Hormonersatztherapie eine jährliche Einbuße von 1 - 4% der Matrix zu verzeichnen (Bartl 2001).

Die Wirkungen des Östrogens am Knochen sind vielfältig und umfassen die Hemmung der Osteoklasten-Aktivität, die Stimulierung der Kollagen-Synthese, eine vermehrte gastrointestinale Kalzium-Resorption, eine Stimulierung der Calcitonin-Ausschüttung, die Beeinflussung der Parathormon-Sekretion, eine Verbesserung zentralvenöser Funktionen und eine verstärkte Knochendurchblutung.

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Applikation von östrogenhaltigen Medikamenten das Frakturrisiko insbesondere bei älteren Patienten deutlich reduzieren kann. Der Therapiebeginn sollte möglichst frühzeitig nach Eintreten der Menopause eingeleitet werden, da der Knochenverlust in den ersten 3-6 Jahren nach Beginn der Wechseljahre am größten ist (Cauley 1995, Riggs & Melton 1992).

Die Compliance der Patienten ist oftmals schlecht, da diese Therapieform mit verschiedenen Nebenwirkungen sowie der Entstehung von Brust- und

Endometriumkarzinomen vergesellschaftet sein kann. Der Einsatz der HRT muss daher von Fall zu Fall und unter Beachtung von Nutzen und Risiko entschieden werden (Gallagher 2001).

2002 befassten sich Nelson et al mit den Vor- und Nachteilen dieser Therapieform. Sie fanden heraus, dass die HRT in Bezug auf die Prävention osteoporosebedingter Frakturen einen grossen Nutzen aufweist.

Nachteile fanden sich bei Patienten mit bekannter KHK, Apoplex, Z.n. thrombembolischen Ereignissen, Brustkrebs und Cholezystitis (Nelson 2002).

Eine weitere Therapieoption bieten die " Selective Estrogen Receptor Modulators " (SERM's) auch " Östrogen- Rezeptor- Agonisten /Antagonisten" genannt.

Das zu dieser Gruppe zählende Raloxifen weist antiöstrogene Effekte an Brust und Gebärmutter und östrogene Effekte an Knochen und Fettstoffwechsel auf. Es kann sowohl zur Prävention, als auch zur Behandlung der Osteoporose eingesetzt werden (Ettinger 1999).

Die Gefahr der Entstehung eines Endometriumkarzinoms besteht nicht, da eine Endometriumanregung durch Östrogene nicht erfolgt.

Raloxifen kann das Auftreten von Wirbelkörperfrakturen reduzieren, es bietet allerdings keinen Schutz vor nicht-vertebralen-, im besonderen vor Schenkelhalsfrakturen (Body 2008).

In der MORE- Studie wurde gezeigt, dass das Risiko für das Erstauftreten einer vertebrealen Fraktur im Vergleich zur Kontrollgruppe um nahezu die Hälfte reduziert werden kann (Bartl 2001).

1.5.5 Bisphosphonate

Antiresorptive Substanzen sind die derzeit meist erforschten Medikamente im Bereich der postmenopausalen Osteoporose, der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose und der Osteoporose bei Männern (Miller 2008).

Der Nachweis der Wirksamkeit in Bezug auf die Reduktion der Wirbelkörperfrakturen konnte bereits in mehreren klinischen Studien aufgezeigt werden.

Das Frakturrisiko im Bereich der Wirbelsäule kann unter Bisphosphonattherapie bis zu 40-50 % gesenkt werden, das Risiko bei nicht-vertebralen Frakturen sinkt um 20-40 % (Body 2008).

Sie wirken auf zweierlei Wegen: Zum einen führen sie zu einem Anstieg des Knochenmineralgehalts, zum anderen reduzieren sie den Knochenumbau (Miller 2008).

Pharmakologisch nutzen sie ihre Ähnlichkeit mit den Knochenmineralien und wirken durch die Hemmung der Osteoklasten-induzierten Knochenresorption. Daraus resultieren ein Anstieg der Knochenmineraldichte und eine Reduktion der Frakturinzidenz (Russell 2007, Papapoulos 2008).

Spongiöser und kompakter Knochen gewinnen unter Therapie gleichermaßen an Knochendichte hinzu, es entsteht eine kontinuierlich positive Knochenbilanz. Knochenqualität- und mineralisation sind ohne klinisch relevante Makel (Bartel 2001). Allerdings ist beispielsweise für Alendronat nachgewiesen worden, dass eine langfristige Applikation auch zu einer Suppression des Knochenstoffwechsels führen kann (Chavassieux 1997).

Bisphosphonate sind derzeit das pharmakologische Mittel der Wahl bei Osteoklasten-induziertem Knochenabbau im Rahmen der Osteoporose, beim M. Paget, bei malignen Knochenmetastasen, dem Malignen Myelom und der Hyperkalzämie bei Tumorerkrankungen. Weiterhin werden sie additiv zur Prävention und Therapie von verschiedenen anderen Skeletterkrankungen wie beispielsweise der Osteogenesis imperfecta verwendet (Drake 2008).

Bisphosphonate sind Analoga des Pyrophosphats, bei denen das Sauerstoffatom gegen ein Kohlenstoffatom ausgetauscht wurde und somit eine Resistenz gegen die enzymatische Hydrolyse erreicht werden konnte. Sie werden daher unverändert aufgenommen, im Knochen abgelagert und wieder ausgeschieden, eine Metabolisierung im Organismus findet nicht statt. Interaktionen mit anderen Medikamenten sind höchst unwahrscheinlich.

Bisphosphonate besitzen eine hohe Affinität zu Strukturen der Knochenoberfläche. Daher kommt es zu einer Ablagerung von resorbiertem Material im Bereich der Resorptionslakunen auf der Knochenoberfläche unter den Osteoklasten. Diese werden dadurch wirksam gehemmt, die Knochenresorption kann nur noch vermindert stattfinden und die supprimierten Osteoblasten werden reaktiviert. Später werden die Bisphosphonate in die Knochenmatrix eingelagert und bleiben dort in inaktivem Zustand über Jahre nachweisbar (Rodan und Fleisch 1996).

Die therapeutischen Ergebnisse sind bei der wöchentlichen Applikation äquivalent denen der täglichen Gabe. Die Compliance der Patienten mit wöchentlicher Applikation ist allerdings deutlich höher als die derer unter konventioneller täglicher Therapie (Greenspan 2002, Rizzoli 2002).

Eine weitere Möglichkeit besteht in der monatlichen Applikation. Diese Behandlungsform wird von den Patienten gut toleriert und das Sicherheitsprofil ist der täglichen Applikation vergleichbar (Reid 2006).

1.5.6 Calcitonin und Fluoride

Calcitonin wird derzeit zur Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen und zur Schmerzminderung bei bereits bestehenden Wirbelkörperfrakturen eingesetzt. Es hemmt die Osteoklasten durch Bindung an spezielle Oberflächenrezeptoren und führt somit zu einer geringen Zunahme der Knochenmasse. Eine mäßige Reduktion des Knochenumsatzes ist ebenfalls zu verzeichnen. Im Bereich nicht-vertebraler Frakturen konnte kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden (Silverman 2001).

Calcitonin wird insbesondere bei älteren Patienten mit akuten Wirbelkörperfrakturen und bei Bisphosphonatunverträglichkeit eingesetzt (Silverman 2003).

Die Fluorid-Therapie wird seit Beginn kontrovers diskutiert. Sie führt in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer nachweislich zu einem Anstieg der Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule und des Schenkelhalses. Eine signifikante Frakturreduktion konnte allerdings bislang nicht nachgewiesen werden (Vestergaard 2007).

Studien mit Fluoriden zeigten, dass es bei einer täglichen Mono-Applikation von 20 mg Fluorid zwar zu einem beträchtlichen Anstieg der Knochenmineraldichte kommt, die Mineralisierung allerdings massiv gestört wird.

Dieses Ergebnis hatte zur Konsequenz, dass lediglich sehr niedrige Dosierungen therapeutisch angewendet werden konnten, um toxische Wirkungen zu vermeiden (Reid 2007).

Die Fluorid-Therapie führt also zu gegenläufigen Effekten. Zum einen werden unter Therapie die Osteoblastenproliferation und die Matrixsynthese gefördert und zum anderen sind Mineralisationsdefekte und eine Veränderung der Kristallstruktur zu erwarten.

Der Effekt der starken Knochenneubildung durch eine Osteoblastenvermehrung wird durch die mangelhafte Qualität des Knochens und die daraus resultierende reduzierte Belastbarkeit wieder aufgehoben. Eine Fluoridintoxikation führt daher zwar einerseits zu einer verstärkten Knochenneubildung, andererseits ist dieser Knochen jedoch brüchiger und spröder (Trautner 1989, Hagenauer 2000).

REID et al. zeigten 2006 in einer Studie, dass die Kombination niedrig dosierter Fluoride mit antiresorptiven Substanzen eine effiziente Behandlungsform darstellt.

Die Kombination zweier in Bezug auf den Knochenumsatz divergenter Mittel, wie die zeitgleiche Applikation niedrig dosierter Fluoride in Verbindung mit der HRT, erwies sich ebenfalls als effizient, es kam nachweislich zu einem signifikanten Anstieg des trabekulären und vermutlich auch des kortikalen Knochens (Alexandersen 1999).

Bei der Kombinationstherapie von niedrig dosiertem Fluorid mit Kalzium oder Raloxifen konnte sogar eine Reduktion des Risikos für Wirbelkörperfrakturen nachgewiesen werden. Die gemeinsame Applikation von Raloxifen und Fluorid wird gut toleriert und hat einen positiven Einfluss auf Knochenmineraldichte, die Knochenbildung und die Knochenresorption auch bei schweren Verläufen der Osteoporose (Reginster 2003).

1.5.7 Parathormon- Teriparatid (PTH)

Das Parathormon ist ein in den Nebenschilddrüsen gebildeter körpereigener Botenstoff und der größte Regulator der Kalziumhomöostase.

PTH ist ein potenter Stimulator der Knochenneubildung und kann daher an bereits osteopenisch vorgeschädigten Skelettarealen für eine Knochenerneuerung sorgen (Miyakoshi 2004). Histomorphologisch ist der neue Knochen in Bezug auf Aufbau und Mineralisation normal strukturiert (Reeve 1980).

Die Behandlung mit PTH (1-34) führt zu einer Reduktion des Risikos sowohl für vertebrale als auch für nicht-vertebrale Frakturen. Es ist ein Anstieg der Knochenmineraldichte am gesamten Körper, insbesondere jedoch an Wirbelsäule und Femur zu verzeichnen (Neer 2001).

Die imposanteste Zunahme kann im Bereich des trabekulären Knochens nachgewiesen werden (Reeve 1980).

Zur Behandlung der Osteoporose wird ein gentechnologisch hergestelltes 34 Aminosäuren langes Fragment des physiologischen Parathormons verwendet, das rhPTH (1-34).

Im Gegensatz zu den bereits genannten Therapieoptionen, die ihre knochenprotektive Wirkung über die Unterdrückung der Osteoklastenaktivität regulieren kommt es beim Einsatz von PTH zu einer Steigerung der Anzahl an Osteoblasten und daraus resultierend zu einer Zunahme der Knochenmasse durch Knochenneubildung (Jilka 2007), man spricht von einer osteoanabolen Wirkung.

Die Wirkung des PTH und seiner Analoga hängt entscheidend von der Dosierung und der Applikationsform ab. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die einmal tägliche Injektion von Parathormon die Knochenneubildung und das trabekuläre Knochenvolumen erhöht (Tam 1982), während die kontinuierliche Applikation hochdosierten Parathormons zu einer katabolen Knochenveränderung im Sinne eines primären Hyperparathyreoidismus führt. Nur durch die niedrig dosierte, intermittierende Gabe von rhPTH (1-34) kann eine Erhöhung der Anzahl an Osteoblasten erreicht und somit können osteoanabole Effekte erzielt werden. Daraus können eine Verbesserung der mechanischen Bruchfestigkeit des Knochens, ein Anstieg des trabekulären Vernetzungsgrades und eine Erhöhung der Kortikalisdichte resultieren (Rubin 2002).

2 Fragestellung

Der Einsatz von Parathormon und seiner Analoga hat bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Der entscheidende Unterschied bei dieser Therapieform im Vergleich zu anderen Verfahren besteht in der osteoanabolen und somit Knochenmassesteigernden Wirkung, während die bekannten Methoden in erster Linie der Verhinderung eines weiteren Knochenverlustes dienen.

Diese Arbeit befasst sich mit Patienten, die aufgrund einer schwerwiegenden Form der zumeist postmenopausalen Osteoporose eine oder mehrere Frakturen der Wirbelsäule erlitten haben und sich daraufhin einem operativen Wiederaufrichtungsverfahren, der minimal-invasiven Ballonkyphoplastie oder der Vertebroplastie, unterziehen mussten. Zur Verhinderung weiterer Osteoporosebedingter Wirbelkörperkompressionsfrakturen bedürfen diese Patienten im Anschluss einer knochenaufbauenden Therapie mit dem Parathormon-Analogen Teriparatid.

Zur Therapieüberwachung, Erfolgskontrolle und besseren Interpretierbarkeit des Verlaufs wurden verschiedene Laborparameter und die Daten zweier Knochendichtemessungen mittels DEXA-Verfahren vor Therapiebeginn und 9- 12 Monate nach Therapiebeginn dokumentiert.

Es ergaben sich daher folgende Fragestellungen:

- Wie ist die Geschlechterverteilung zu interpretieren?
- Wie ist der Altersdurchschnitt zu bewerten?
- Ist eine signifikante Verbesserung der Knochendichte (BMD/ T- Score) im Bereich der Lendenwirbelsäule L1-L4 aufgrund der Therapie mit dem Parathormon-Analogen Teriparatid bei Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie zu verzeichnen?
- Ist eine signifikante Verbesserung der Knochendichte (T- Score)) im Bereich der Lendenwirbelsäule L1-L4 aufgrund der Therapie mit Teriparatid bei Patienten mit schwerer Osteoporose ohne vorausgegangene Frakturen zu erzielen?
- Kann Teriparatid bei den Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie aufgrund vorausgegangener Wirbelkörperfrakturen eine

deutlichere Knochendichteverbesserung erreichen als bei Hochrisiko-Patienten ohne Frakturen im Wirbelsäulenbereich?

- Ist eine signifikante Verbesserung der Knochendichte (BMD/ T- Score) im Bereich des Schenkelhalses (Neck) aufgrund der Therapie mit Teriparatid bei Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie zu verzeichnen?
- Ist eine Verbesserung des knochenspezifischen Laborparameters alkalische Phosphatase unter Therapie mit Teriparatid bei den Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie zu erreichen?
- Ergeben sich während der Therapie bei den Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie Veränderungen im Bereich der Ca^{2+} -Konzentration im Serum?
- Ist es unter der Therapie mit dem Parathormon-Analogon Teriparatid bei den Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie zu einem Anstieg des Vitamin D im Serum gekommen?
- Ist es unter der Teriparatid-Therapie bei den Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie zu einem signifikanten Anstieg des Parathormons im Serum gekommen?

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Die folgenden Untersuchungen wurden in der Medizinischen Poliklinik III des Universitätsklinikums Giessen und in der orthopädisch-osteologischen Fachpraxis von Dr. med. P. Kaps in Braunfels durchgeführt.

Es erfolgte eine enge Zusammenarbeit mit der Orthopädischen Klinik des Universitätsklinikums Giessen-Marburg, die die Patienten nach Durchführung der Ballonkyphoplastie/Vertebroplastie zur Weiterbehandlung in die Medizinische Poliklinik überwiesen.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus Männern und postmenopausalen Frauen mit einer klinisch gesicherten Osteoporose zusammen, die anhand unten genannter Kriterien in zwei Gruppen eingeteilt wurden.

In Gruppe 1 befanden sich 25 Patienten, die bereits eine oder mehrere Wirbelkörperkompressionsfrakturen erlitten hatten und daraufhin ballonkyphoplastiert oder vertebroplastiert wurden; Gruppe 2 setzte sich aus 19 Patienten zusammen, bei denen noch keine pathologische Fraktur aufgetreten war.

In der Medizinischen Klinik III wurde zunächst eine Knochendichtemessung mittels DEXA-Verfahren durchgeführt und es erfolgte eine Blutentnahme mit der Bestimmung von unspezifischen und spezifischen Laborparametern (s.u.).

Anschließend wurde den Patienten/-innen das Medikament Teriparatid appliziert und die Anwendung (subcutane Applikation) erläutert, sowie eine Wiedervorstellung nach ca. 9-12 Monaten vereinbart.

Bei der Wiedervorstellung wurden erneut eine Knochendichtemessung mittels DEXA-Verfahren und eine Blutentnahme mit Bestimmung der unten genannten Laborparameter durchgeführt, um eine Verbesserung der Knochendichte durch das applizierte Medikament dokumentieren und belegen zu können.

Unter den 25 Patienten mit einer manifesten Osteoporose und Zustand nach Ballonkyphoplastie/Vertebroplastie befanden sich 2 Patienten, die zur Kontrollvorstellung aufgrund weiterer schwerwiegender Erkrankungen nicht erscheinen konnten, so dass daher keine DEXA-Messungen und keine Laborparameterkontrollen durchgeführt werden konnten.

Bei den 19 Patienten der Gruppe 2 wurde nur eine Knochendichtemessung mittels DEXA-Verfahren durchgeführt und der T-Score als Vergleichsparameter in die Studie mit aufgenommen.

Anschließend wurden die Patientinnen um ihr Einverständnis gebeten, die oben genannten Daten in die Studie miteinbeziehen zu dürfen. Es erfolgte die Erstellung einer Identifikationsliste und die Zuteilung einer Patientennummer, um die Daten anonym behandeln zu können.

Folgende Daten wurden erfasst:

- Vor- und Zuname der Patientin
- Geburtsdatum
- Datum der Durchführung der Kyphoplastie/ Vertebroplastie
- Datum der ersten Applikation des Medikaments Teriparatid
- Ergebnisse der Knochendichtemessungen mittels DEXA-Verfahren
 1. vor Applikation des Medikaments Teriparatid
 2. mindestens 9-12 Monate nach Applikation des Medikaments Teriparatid
- Bestimmung unspezifischer und spezifischer Laborparameter (Kalzium, alkalische Phosphatase, Vitamin D, Parathormon)
 1. vor Applikation des Medikaments Teriparatid
 2. mindestens 9-12 Monate nach Applikation des Medikaments Teriparatid.

Ziel der Untersuchung war es, eine Verbesserung der Knochendichte durch die Applikation des Medikaments Teriparatid zu erreichen und dies anhand der Kontrollknochendichtemessung (BMD und T-Score) im Bereich der Lendenwirbelkörper L1-L4 im Vergleich zur ersten Knochendichtemessung zu verifizieren.

Der "Neck-Wert" der Knochendichtemessung des Oberschenkelhalses wurde als sekundärer Beobachtungswert hinzugefügt.

Ebenso wurden die biochemischen Laborparameter alkalische Phosphatase, Kalzium, Vitamin D und Parathormon im Serum zu zwei Zeiten bestimmt und auf eine Veränderung durch die Teriparatid-Therapie hin untersucht.

Einschlusskriterien

Gruppe 1:

Für dieser Untersuchung wurden nur Daten von Patienten-/innen herangezogen, die folgende Kriterien erfüllten:

- klinisch gesicherter manifester Osteoporose-Befund
- Zustand nach Ballonkyphoplastie/Vertebroplastie aufgrund pathologischer Wirbelkörperfrakturen
- gesicherte Therapie über mindestens 12 Monate mit dem Medikament Teriparatid- zuverlässige tägliche Applikation.

Gruppe 2:

- klinisch gesicherter Osteoporose-Befund
- gesicherte Therapie über mindestens 12 Monate mit dem Medikament Teriparatid- zuverlässige tägliche Applikation.

Ausschlusskriterien

- Kontraindikationen für die Applikation des Medikaments Teriparatid:
 - ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase
 - metabolische Knochenkrankheiten mit Ausnahme der primären Osteoporose
 - vorausgegangene Strahlentherapie des Skeletts
 - vorbestehende Hyperkalzämie
 - schwere Niereninsuffizienz
 - Überempfindlichkeit gegenüber Teriparatid oder einen der sonstigen Bestandteile
 - keine Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen mit offenen Epiphysenfugen(Teriparatide Fracture Prevention Trial 2004)
- Maligne Erkrankungen

- Begleitende Erkrankungen, die einen Einfluss auf den Verlauf der Osteoporose haben
- Hormonsubstitutionstherapie (HRT)
- Behandlung mit „Selective Estrogen Receptor Modulators“ (SERM's)
- Behandlung mit Fluoriden und Calcitonin

3.2 Knochendichtemessung Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA)

Die für die vorliegende Studie gewählte Methode zur Überprüfung der Wirksamkeit des Medikaments Teriparatid ist die Knochendichtemessung mittels DEXA-Verfahren.

Die Knochendichtemessung ist eine Methode, mit der sich eine Osteoporose/Osteopenie frühzeitig diagnostizieren lässt und die eine Bestimmung des Schweregrades erlaubt. Des Weiteren lässt sich eine Prognose über das zukünftige Auftreten von pathologischen Frakturen treffen.

Diese Methode ermöglicht außerdem die Dokumentation der Wirksamkeit oder Erfolglosigkeit einer Behandlung und ist für Kontrollmessungen geeignet.

Zur Bestimmung der Knochendichte wurde mit einem Lunar DPX-a Gerät nach der Methode der planaren Dual- Energy X-Ray Absorptiometry gemessen.

Gemessen werden kann der Knochenmineralgehalt (bone mineral content, BMC) in Gramm oder die Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) in g/cm^2 oder g/cm^3 .

In der Regel wird die gemessene Knochenmineraldichte als Z-Wert (Z-Score) und/oder als T-Wert (T- Score) angegeben.

Die DEXA-Methode (Dual-Energy X-ray Absorptiometrie) ist derzeit die zuverlässigste und meist verwendete Messmethode zur Bestimmung der Knochendichte (Bartl 2001).

Das Prinzip der Osteodensitometrie ist die Messung der Abschwächung eines Photonenstrahls durch Knochenhydroxylapatit.

Es werden zwei Energiestrahlen (ionisierende Strahlung) unterschiedlicher Intensität durch den Körper geschickt und anhand der durch den Knochen gelangten Strahlung wird mittels eines Computers der Mineralgehalt des Knochens bestimmt.

Durch die Verwendung zweier Messungen ist der weichteilbedingte Absorptionsanteil erkennbar und eliminierbar. Die aus dem Organismus ausgetretene Röntgenenergie wird als verbleibende Knochendichte bezeichnet.

Die Vorteile dieser Methode sind:

- nicht-invasive Durchführung, geringe Strahlenbelastung
- schnelle und preiswerte Anwendung
- misst die für die Osteoporose empfindlichsten und frakturgefährdetsten Skelettareale (LWS/ Hüfte)
- hohe Messgenauigkeit, ideal für Kontrollmessungen
- anerkannte Standardmethode (WHO (World Health Organisation) und DVO (Dachverband Osteologie)) zur Definition der Osteoporose.

Für die Lendenwirbelkörper L1 bis L4 werden die Knochendichtewerte jeweils einzeln und zusammen ausgerechnet. Verschiedene Faktoren, die zu einer Dichteänderung in der Wirbelsäule oder im angrenzenden Weichteilmantel führen können, müssen in den Auswertungen berücksichtigt werden, da sie zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen können. Daher sollten bei der Durchführung von Kontrollmessungen immer die gleichen Areale miteinander verglichen werden. Ein Nachteil dieser Messmethode ist die integrale Messung des zu untersuchenden Messareals. Kalkstrukturen oder andere absorbierende Substanzen sind nicht immer genau zu differenzieren.

Durch vorangehende Röntgenuntersuchungen sind diese sogenannten "Fallstricke" vermeidbar (Bartl 2001).

Die vorliegende Untersuchung erfolgte mit einem Lunar DPX-System im Bereich der Lendenwirbelkörper L1-L4 (anterior-posterior) und im Bereich des Femurs am Oberschenkelhals ("Neck").

Die Beurteilung der Knochendichte erfolgte anhand des T- Wertes. Dieser Wert ist definiert als die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektivs von jungen, gleichgeschlechtlichen etwa 30 Jahre alten Personen, d.h. zur Zeit des "peak bone mass". Die Interpretation des T-Scores ist gleich der ehemaligen Frakturschwelle, eine Grenze, bei der 95 % aller Patienten mit Knochenbrüchen bei einer Messmethode liegen.

LWS- Scan in ap- Projektion

Die Anwendung des DXA- Systems ermöglicht einen Wirbelsäulenscan in ap-Projektion im Bereich der Lendenwirbelsäule. Es wird im Bereich der unteren Lendenwirbelsäule begonnen und bis zum ersten Lendenwirbelkörper fortgesetzt.

Die Durchführung des Scans dauert etwa 2 Minuten und die Röntgendosis beträgt bei einem schnellen Scan-Modus (3000 μ A) ca. 2.4 mrem.

DXA- Scan der Hüfte

Diese Messmethode erfordert das Miteinbeziehen verschiedener Messstellen. Hierzu zählen:

1. der Femur,
2. der Trochanter major
3. die Facies intertrochanterica,
4. das WARD'sche Dreieck
5. die gesamte Hüfte.

Durch die Wahl eines möglichst großen Bereiches an der Hüfte kann die Rate an Messfehlern minimal ausfallen. Die Durchführung erfolgt am rechten oder linken Oberschenkel.

Der Scan bewegt sich von distal nach proximal und beginnt am mit reichlich Fettgewebe umpolsterten Femurschaft. Anschließend begibt sich der Scan in die Oberschenkelhals-Region (Neck) und erfasst den Trochanter major.

Der Scan dauert ebenfalls etwa 2 Minuten und liefert Werte für die Knochendichte des Oberschenkelhalses, des WARD'schen Dreiecks und des Trochanter major. Die Röntgendosis beträgt wie bei der Messung an der Lendenwirbelsäule ungefähr 2.4 mrem.

Die vorliegende Untersuchung bezieht die Werte der Knochendichtemessung von L1-L4 und die Neck Werte mit ein.

(Modifiziert nach: Lunar DPX und DPX-L, Handbuch für Software-Version 3.4 und 1.2, Wiesbaden, Copyright MEI GmbH, 1992)

3.3 Laborchemische Bestimmung der biochemischen Knochenmarker

Vor Beginn der medikamentösen Therapie als auch bei der Kontrolluntersuchung 12 Monate später erfolgte die Bestimmung folgender Routineparameter im Blut:

- Blutbild, Natrium, Kalium, Phosphat, GOT, GPT, GGT, Kreatinin, C-reaktives Protein, Estradiol, Cortisol und die Schilddrüsenwerte.

Diese Untersuchungen sind notwendig, um eventuell neu hinzugetretene Erkrankungen und sekundäre Osteoporoseformen frühzeitig aufdecken zu können. Zur Blutentnahme mussten die Patienten nicht nüchtern erscheinen.

Die anschließende Bestimmung der einzelnen Laborwerte wurde im Zentrallabor der klinischen Chemie des Universitätsklinikums Giessen-Marburg durchgeführt.

Desweiteren erfolgte die Untersuchung verschiedener knochenspezifischer Laborparameter:

- 25-(OH)-Vitamin D3 Spiegel im Serum
- Kalzium Spiegel im Serum
- Parathormon im Serum
- Alkalische Phosphatase im Serum

Die Bestimmung der spezifischen Laborparameter erfolgte im Zentrallabor der klinischen Chemie des Universitätsklinikums Giessen.

3.3.1 Messung des 25(OH)- Vitamin D- Spiegels im Serum

Analyt:

25-OH-Vitamin D

Analysegerät:

Liaison

Testverfahren:

Das Verfahren zur quantitativen Bestimmung von 25(OH)-Vitamin D besteht in einem direkten, kompetitiven Chemilumineszens-Immunoassay (CLIA).

Es werden spezifische Antikörper gegen Vitamin D zur Beschichtung von Magnetpartikeln eingesetzt und ein Isoluminolderivat dazu verwendet das Vitamin D zu binden. Im Verlauf der Inkubation wird das 25(OH)-Vitamin D von seinem Bindungsprotein gelöst und kann anschließend mit dem markierten Vitamin D um die Bindungsstellen des Antikörpers konkurrieren.

Nach Beenden der Inkubation wird das ungebundene Material in einem Waschzyklus entfernt.

Die Starterreagenzien können nun hinzugegeben und eine Chemilumineszens-Reaktion initiiert werden.

Das Lichtsignal wird von einem Photomultiplier in relativen Lichteinheiten (RLU) gemessen und ist zur Konzentration des 25(OH)-Vitamin D, der Kalibratoren, Proben oder Kontrollseren umgekehrt proportional.

Referenzbereich:

Der Normbereich liegt zwischen 16-74 ng/ml.

(Adaptiert nach: Arbeitsanleitung des Zentrallabors der Justus-Liebig-Universität in Giessen)

3.3.2 Messung des Kalzium-Spiegels im Serum

Analyt:

Calcium₂

Analysegerät:

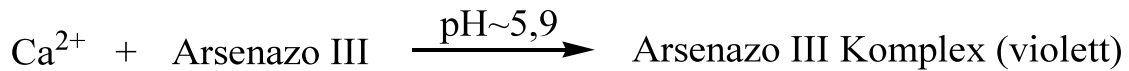
ADVIA 1650, Fa. Siemens

Testverfahren:

Es wird die Verwendung von Serum, Plasma oder Urin empfohlen

Die Kalziumionen bilden mit Arsenazo III einen Farbkomplex, der bei den Wellenlängen 658/694 nm gemessen werden kann. Die Menge des Kalziums in einer Probe ist direkt proportional zur Intensität des gebildeten Farbkomplexes.

Reaktionsgleichung:



Referenzbereich:

Der Normbereich liegt zwischen 2.0 und 2.6 mmol/l.

(Adaptiert nach: Arbeitsanleitung des Zentrallabors des Universitätsklinikums Gießen-Marburg aus Bayer Health Care LLC 2006)

3.3.3 Messung des Parathormonspiegels im Serum

Analyt:

iPTH

Analysegerät:

ADVIA Centaur, Fa. Siemens

Testverfahren:

Zunächst erfolgt die Blutentnahme im EDTA Röhrchen.

Der ADVIA Centaur Intakt-PTH ist ein an zwei Stellen ansetzender Sandwich-Immunoassay, der mit direkter Chemilumineszenz und konstanten Mengen zweier Anti-Human-PTH-Antikörper im Lite-Reagenz arbeitet. Der erste Antikörper ist ein mit Akridiniumester markierter polyklonaler Anti-Human-PTH (N-terminal 1-34)-Antikörper der Ziege. Der zweite Antikörper ist ein biotinylierter polyklonaler Anti-Human-PTH (39-84 Region)-Antikörper der Ziege. Streptavidin in der Solid Phase ist kovalent an paramagnetische Latexpartikel gebunden.

Das System führt die notwendigen Schritte automatisch durch.

Es besteht eine direkt-proportionale Beziehung zwischen der Menge an PTH in der Patientenprobe und den vom System gemessenen relativen Lichteinheiten (RLU).

Referenzbereich:

Der Normbereich liegt zwischen 10-70 pg/ml

(Adaptiert nach ADVIA Centaur Testanleitung 10/2003, Zentrallabor des Universitätsklinikums Giessen-Marburg)

3.3.4 Messung der Alkalischen Phosphatase im Serum

Analyt:

Alkalische Phosphatase

Analysegerät:

ADVIA 1650, Fa. Siemens

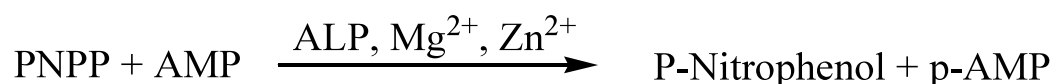
Testverfahren:

Die alkalische Phosphatase hydrolysiert pNPP-Substrat zu p-Nitrophenol.

Es besteht eine proportionale Beziehung zwischen der Bildungsrate des p-Nitrophenol und der Aktivität der alkalischen Phosphatase, die durch kolometrische Messung bei 410/478 nm erfasst werden kann.

Ein 2-Amino-2-methyl-1-propanol(AMP)-Puffer wird verwendet, um den pH-Wert während der Reaktion konstant bei 10,3 bis 10,4 zu halten. Dem AMP-Puffer werden zur Stabilisierung und Aktivierung des Enzyms Magnesium- und Zinkionen zugegeben.

Reaktionsgleichung:



Referenzbereich:

Der Normbereich liegt bei 25-104 U/L.

(Adaptiert nach der Arbeitsanweisung des Zentrallabors des Universitätsklinikums Giessen-Marburg, Bayer Health Care LLC, 2006)

3.4 Durchführung einer Ballonkyphoplastie

Die Ballonkyphoplastie ist ein minimal-invasives Operationsverfahren zur Behandlung von Wirbelkörperkompressionsfrakturen.

Die Ursachen der Wirbelkörperfrakturen können osteoporotisch, tumorös oder traumatisch bedingt sein und zu akuten oder chronischen Schmerzen führen.

Bei dieser Methode wird zur Wirbelkörperaufrichtung ein Ballonkatheter in den Wirbelkörper eingebracht und anschliessend zur Stabilisierung Zementmaterial eingeführt. Es gibt zwei verschiedene Arten von Zementmaterial, den PMMA-Zement und den Kalzium-Phosphatreichen Bio-Zement.

Statistiken haben gezeigt, dass die hohe Prävalenz der Osteoporose für einen enormen Anteil an Wirbelkörperfrakturen verantwortlich ist. Derzeit sind etwa 7,8 Millionen Menschen in Deutschland an Osteoporose erkrankt, wovon bei ungefähr 1,2 Millionen bereits eine Wirbelkörperfraktur aufgetreten ist. Pro Jahr kommen ca. 600.000 neue Patienten mit Wirbelfrakturen hinzu.

Für die Sicherung einer strengen Indikationsstellung zur Durchführung einer Ballonkyphoplastie tritt ein interdisziplinäres Team aus Endokrinologen, unfallchirurgisch- oder orthopädisch tätigen Chirurgen, Radiologen und Hämatologen zusammen.

Eine Indikation für diese minimal-invasive Operationsmethode ist ein eingebrochener Wirbelkörper, der zu persistierenden Schmerzen führt, die auch nach mehrwöchiger konservativer Therapie mit Schmerzmedikation fortbestehen.

Indikationen

- Schmerzhaft osteoporotische Wirbelkörperfrakturen
- Schmerzhaft Wirbelkörpersinterungsfrakturen infolge eines Malignoms
- Traumatische, schmerzhaft Wirbelkörperfrakturen

Kontraindikationen

- Infekte
- Gravierende Gerinnungsstörungen
- Unzureichende OP- oder Narkosefähigkeit
- Schwangerschaft
- Hochgradige degenerative Veränderungen und Vertebra plana

Die für die Operation notwendigen Instrumente teilt man in drei Kategorien ein:

1. Instrumente für den Knochenzugang
2. Instrumente zur Frakturposition
3. Instrumente und Zubehör zur Stabilisierung und Fixierung der Fraktur.

Bei der Ballonkyphoplastie wird mittels einer Implantationspumpe im Wirbelkörper ein Ballon aufgeblasen, der einen Hohlraum schafft.

Anschließend wird hochvisköses Zementmaterial in den Hohlraum eingebracht. Das maximale Füllvolumen ist abhängig vom eingesetzten Ballontyp.

Die Gefahr eines Zementaustritts ist äußerst gering.

Operatives Vorgehen

Die OP wird in Bauchlage durchgeführt, um zur Entlastung der Wirbelsäule eine Hyperlordosierung des thorakolumbalen Übergangsbereichs zu erreichen.

Anschließend erfolgt die Markierung der Pedikel an dem gebrochenen Wirbelkörper unter Durchleuchtung. Durch eine Stichinzision werden die beiden Pedikel mit einer YAMSHIDI-Nadel punktiert. Die Platzierung wird unter röntgenologischer Kontrolle in zwei Ebenen, a.p. und lateral, durchgeführt. Dieses Vorgehen gewährleistet die Unversehrtheit des Spinalkanals und des Myelons. Nach erfolgter Platzierung wird die YAMSHIDI-Nadel noch weitere 2 mm über die Hinterkante des Wirbelkörpers hinaus vorgeschoben.

Anschließend wird ein beidseits stumpfer KIRSCHNER-Draht in der Mitte des eingebrochenen Wirbelkörpers positioniert. Dieser Draht dient als Führung für die endgültige Platzierung der Arbeitskanüle. Über den Kirschner- Draht wird anschließend die YAMSHIDI-Nadel entfernt und der Osteointroducer soweit in den Wirbelkörper vorgeschoben, bis die Arbeitskanüle in seitlicher Projektion etwa 2 mm

über die Hinterkante des Wirbelkörpers hinausragt. Der Mandrin wird entfernt und die Arbeitskanüle verbleibt transpedikulär.

Mit Hilfe der Biopsie-Nadel kann nun eine Knochenbiopsie aus dem Wirbelkörper entnommen werden und gleichzeitig der Kanal für den Ballonkatheter geschaffen werden. Alternativ steht auch der Präzisionsbohrer zur Präparation des Kanals zur Verfügung. Anschließend wird der Ballonkatheter über die Arbeitskanüle in den Wirbelkörper eingeführt. Dabei ist darauf zu achten, dass beide Markierungen innerhalb des Wirbelkörpers und unterhalb der Fraktur zum Liegen kommen.

Nun werden 0.5 ml Röntgenkontrastmittel in den Ballonkatheter eingespritzt und mit dem Bildwandler in a.p. Position die Lage kontrolliert. Über ein manuelles Druckinjektionssystem kann über den mit Kontrastmittel gefüllten Ballon ein maximaler Druck von etwa 28 bar auf die angrenzenden Strukturen ausgeübt werden. Ein Ballon kann soweit gedehnt werden, bis die Endpunkte erreicht sind.

Endpunkte können sein:

- Erreichen des maximalen Volumens
- Erreichen des maximalen Drucks
- Erreichen des gewünschten Repositionsergebnisses

Der Ballon kann entleert und entfernt und der verbliebene Hohlraum mit Zementmaterial ausgefüllt werden. Das hoch- visköse Material wird unter permanenter Durchleuchtung im seitlichen Fluoroskopiebild mit Zementapplikatoren im Niederdruckverfahren in den Hohlraum eingebracht.

Anschließend werden Zementapplikatoren und Arbeitskanülen vollständig entfernt und die Stichinzisionen durch Einzelknopfnähte verschlossen. Die Gesamtdauer dieses operativen Eingriffes beträgt etwa 45 Minuten.

Die Begleitbehandlung und Nachbehandlung erfolgt durch Physiotherapeuten, Endokrinologen, Hämatologen und Traumatologen.

Bei gesicherter Indikation ist durch die Kyphoplastie in über 90 % der Fälle mit einer deutlichen Schmerzreduktion, zunehmender Mobilität und einem Zugewinn an Lebensqualität zu rechnen.

Die Komplikationsrate ist sehr gering. Innerhalb von Stunden oder Tagen kommt es bei den meisten Patienten zur vollständigen oder weitgehenden Schmerzfreiheit. Es

lässt sich nachweislich eine Besserung der Kyphose und eine Höhenrekonstruktion erreichen. Des Weiteren wird die Biomechanik der Wirbelsäule und die Belastbarkeit auf der anterioren Seite der Wirbelsäule positiv beeinflusst.

Die Durchführung dieser Operation ist sowohl in Frühstadien als auch in Spätstadien möglich (Fachinformation der Fa. Kyphon, Ballon-Kyphoplastie-ein modernes minimal-invasives Operationsverfahren zur Behandlung von Wirbelkörper-kompressionsfrakturen, 2004).

3.5 Durchführung der Vertebroplastie

Die Vertebroplastie ist eine minimal-invasive Methode zur Wirbelkörperstärkung, die insbesondere nach Osteoporose-induzierten Wirbelkörpereinbrüchen oder bei Knochenmetastasen im Rahmen einer neoplastischen Erkrankung eingesetzt wird.

Oberstes Ziel dieser Behandlung ist die Erlangung der Schmerzfreiheit, bzw. die deutliche Schmerzreduktion.

Dieses Ziel wird erreicht, indem durch die Einbringung von Knochenzement eine Stabilisierung der Fragmentalterationen geschaffen wird und in der Folge die Ausschüttung von Schmerzmediatoren verhindert wird.

Der schmerzlindernde Effekt zeigt sich in der Regel unmittelbar nach der Intervention, wenn der Knochenzement ausgehärtet ist.

Postoperativ kann von einer deutlichen Reduktion der medikamentösen Schmerzmitteleinnahme sowie der Wiedererlangung der ursprünglichen Mobilität ausgegangen werden.

Die Vertebroplastie wird als ein sehr sicheres und effektives Verfahren beschrieben. Die Vermeidung weiterer Frakturen sowie die Wiederaufrichtung der eingebrochenen Wirbelkörper ist durch dieses Verfahren allerdings nicht möglich.

Operative Therapie

Das Ziel der Intervention ist die perkutane, radiologisch gesteuerte Injektion eines bioverträglichen Knochenzements (PMMA), um eine Stabilisierung des frakturierten Knochens zu erzielen.

Über einen transpedikulären Zugang wird unter Durchleuchtung eine Kanüle bis an das ventrale Drittel des Wirbelkörpers vorgeschoben. Sind die Halswirbel oder die oberen Brustwirbel betroffen, wird der extrapedikuläre Zugang gewählt.

Vor der Zementapplikation wird eine ossäre Phlebographie durchgeführt. Eine Voraussage des Verteilungsraumes des zu injizierenden Zements wird hierdurch ermöglicht.

Anschließend erfolgt die Applikation des röntgendichten, viskösen Knochenzements unter permanenter Durchleuchtung im seitlichen Strahlengang in den Wirbelkörper.

Zur Dokumentation der Zementverteilung wird im Anschluss eine Computertomographie angefertigt.

Der Eingriff dauert in der Regel ca. 45 Minuten.

Indikationen

- schmerzhafte, osteoporotische Fraktur
- schmerzhafte, nicht osteoporotische, akut traumatische Fraktur, die konservativ behandelt werden soll und keine Indikation zur operativen Standardtherapie darstellt.
- Schmerzhafte Osteolyse bei malignen oder benignen Tumoren (Hämangiom, Metastasen, Plasmozytom).

Absolute Kontraindikationen

- Asymptomatische, stabile Wirbelkörperfraktur
- Prophylaktische Vertebroplastie
- Therapierefraktäre Koagulopathie oder hämorrhagische Diathese

(Hierholzer 2003)

3.6 Teriparatid

Teriparatid ist das erste rekombinante humane Parathormonfragment (1-34), das zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen wurde.

Durch die tägliche Applikation von Teriparatid kommt es zu einer Stimulierung und Steigerung der Knochenneubildung durch Osteoblasten, einer Erhöhung der trabekulären Vernetzung, des Spongiosavolumens und der Kortikalisdicke, einer Verbesserung der Knochenmikroarchitektur und einer Reduktion des Frakturrisikos.

Die Indikation zur Behandlung mit dem Parathormon-Analogon Teriparatid ist das Vorliegen einer klinisch gesicherten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und seit September 2008 auch bei Männern.

Die Anwendung erfolgt einmal täglich mit 20 µg Wirkstoff als subkutane Injektion in Oberschenkel oder Abdomen über 18 Monate. Die maximale Therapiedauer beträgt 24 Monate. Als Nahrungsergänzung sollten die Patienten Kalzium und Vitamin D erhalten.

Die Anwendung von Teriparatid kann zu einer Gewichtszunahme, Herzgeräuschen, Tachykardien, Palpitationen, Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Vertigo, Dyspnoe, Emphysem, Nausea, Emesis, Refluxösophagitis, Polyurie und Inkontinenz sowie zu vermehrtem Schwitzen, Muskelkrämpfen, Arthralgien, Hypercholesterinämien, Hypotonie, Müdigkeit, Thoraxschmerzen, Schwellung-Erythem-Juckreiz an der Injektionsstelle und Depressionen führen.

Kontraindikationen für den Einsatz des Parathormon-Analogons sind die ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase, das Vorliegen metabolischer Knochenerkrankungen mit Ausnahme der primären Osteoporose, eine vorausgegangene Strahlentherapie des Skeletts, eine bekannte Hyperkalzämie, eine Niereninsuffizienz und eine Überempfindlichkeit gegen das Medikament oder seine Bestandteile (Fachinformation der Firma Lilly Deutschland GmbH, Stand März 2009).

3.7 Statistische Auswertung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine explorative Studie. Zur Erfassung der verwendeten Daten sowie zur Erstellung der Diagramme wurde mit dem Programm *Origin 6.0* gearbeitet, die Berechnungen und statistischen

Auswertungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 17.0 für Windows durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde in Zusammenarbeit mit Herrn W. Pabst, Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik (Leiter Dr. R. Bödeker) am Institut für Medizinische Informatik der Justus- Liebig- Universität in Giessen vorgenommen.

Für die betrachteten Parameter kann Normalverteilung vorausgesetzt werden (KOLMOGOROV- *Smirnov*- Anpassungstest).

Entsprechend werden die Paarvergleiche (vor Therapiebeginn und unter Therapie) mit Hilfe des t-Test für abhängige und unabhängige Stichproben durchgeführt.

Die deskriptive Statistik erfasst zur besseren Beschreibung der Verteilung einzelner Parameter die Minimal- und Maximalwerte, den Mittelwert, die Standardabweichung, den Median, die Interquartilbereiche, Ausreißer und Extremwerte.

Anhand der Mittelwerte bei gepaarten Stichproben ist ein Vergleich der Parameter zu zwei verschiedenen Messzeiten möglich.

Die angegebenen p-Werte sind als Mass für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu sehen.

Zur graphischen Veranschaulichung kamen Darstellungen in Form von Balkendiagrammen und Box- and Whisker- Plots zur Anwendung.

Es wurde eine explorative Analyse in Bezug auf den Hauptzielparameter „Veränderung der Knochendichte (BMD/T-Score) an den Lendenwirbelkörpern L1-L4 unter einjähriger Therapie mit Teriparatid bei Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kyphoplastie/Vertebroplastie“ durchgeführt. Als Nebenparameter wurden die Knochendichte am Schenkelhals (Neck) sowie die laborchemische Bestimmung der Funktionsparameter knochenspezifische alkalische Phosphatase, Vitamin D3, Parathormon und Kalzium im Serum verwendet und ausgewertet.

Ebenfalls als Nebenparameter verwendet wurde der Vergleich der Knochendichteverbesserung zwischen dem Hauptzielparameter und einer Kontrollgruppe (19 Patienten, bei denen keine Wirbelkörperfrakturen mit anschliessender Wirbelkörperaufrichtung mittels oben genannter orthopädischer Wiederaufrichtungsverfahren anamnestisch eruierbar waren).

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Teilnehmerkollektivs

In diese Studie wurden insgesamt 44 Patienten-/innen, die an einer schweren Form der Osteoporose litten, aufgenommen. Es wurden zwei Gruppen erstellt, in Gruppe 1 befanden sich 25 Patienten-/innen, die bereits eine Wirbelkörperfraktur im Bereich der Lendenwirbelsäule erlitten hatten und daraufhin kyphoplastiert wurden, in Gruppe 2 befanden sich 19 Patientinnen, die vor Therapiebeginn noch keine Wirbelkörperfrakturen erlitten hatten.

Gruppe 2 wurde nur in Bezug auf den T- Score der Wirbelsäule als Vergleichsgruppe aufgeführt.

In Gruppe 1 waren 2 Patientinnen auf Grund weiterer schwerer Erkrankungen zum 2. Vorstellungstermin nicht erschienen.

Zwei Patienten der Gruppe 1 waren männlich, 23 weiblich, in Gruppe 2 sind ausschließlich weibliche Patienten aufgenommen worden. Das Alter der insgesamt 44 Patienten war für die Studienteilnahme nicht relevant, wurde aber dennoch mit aufgezeichnet.

Die spezifischen und unspezifischen Laborparameter wurden nicht bei allen Patienten-/innen gleichermaßen bestimmt, so dass es zu Unterschieden in der Patientenanzahl gekommen ist.

Alle verwendeten Daten sind mittels KOLMOGOROV- SMIRNOV- Anpassungstests untersucht worden, das Ergebnis zeigte, dass bei allen Variablen von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann.

Mittels graphischer Darstellung durch Boxplots konnten Angaben zu Minimalwert, Maximalwert, Median, erstem und drittem Quartil eingebracht werden, so dass eine statistisch korrekte Darstellung möglich ist.

Die Diagramme zeigen jeweils die Ergebnisse der Knochendichtemesung und der Knochenfunktionsparameter „vor Therapiebeginn“ mit Teriparatid und ein Jahr unter Therapie mit dem Parahormon- Analogon beschrieben mit „nach Therapie“.

4.2 Darstellung und Beschreibung des Patientenalters

Das Diagramm zeigt, dass die meisten Patienten, die in die Studie mit aufgenommen wurden, sich im Alter zwischen 70 und 80 Jahren (21 Patienten) befanden. Weitere 13 Patienten wiesen ein Lebensalter zwischen 60 und 70 Jahren auf, 3 Patienten waren zwischen 50 und 60 Jahre alt und 7 über 80 Jahre.

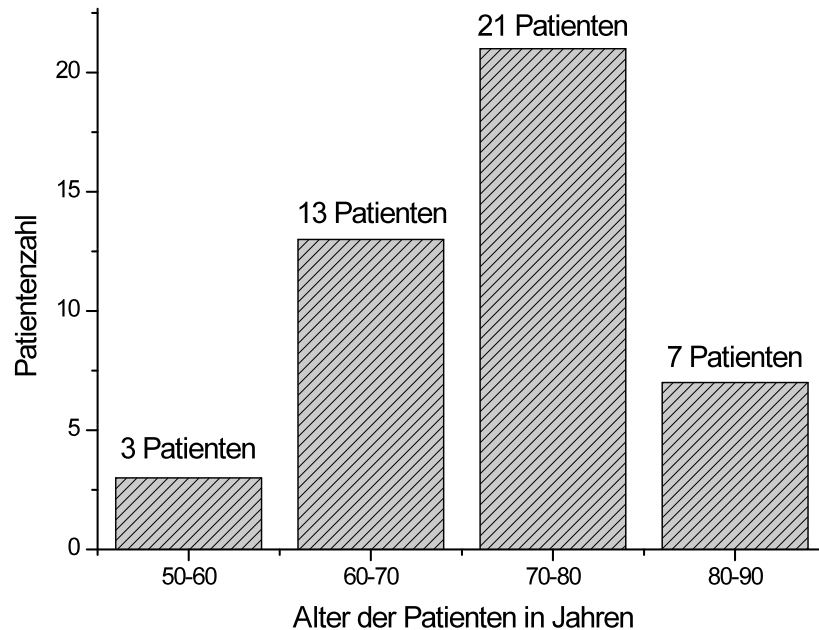


Abbildung 5: Alter der an der Studie teilnehmenden Patienten aus beiden Gruppen.

Tabelle 4: Zusammenstellung der statistischen Daten zu Abbildung 5.

	Pat.-anzahl	Minimalwert	Maximalwert	Mittelwert	Std.-abweichung
Gruppe 1	25	58	87	72,92	---
Gruppe 2	19	55	88	73,79	---

4.3 Betrachtung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule mittels BMD und T- Score bei den Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie (Gruppe 1)

Die Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule zeigte bei Gruppe 1 am Ende der Studie in Bezug auf die BMD im Mittel eine Zunahme von 0,0759 g/cm² im Vergleich zu Beginn der Studie. Diese Zunahme der Knochendichte wird als signifikant bewertet ($p < 0,001$, t-Test für abhängige Stichproben).

In Bezug auf den T- Score der Lendenwirbelsäule wurde im Mittel eine Zunahme von 0.6361 SD nach mindestens 9- monatiger Therapie mit Teriparatid im Vergleich zu Therapiebeginn festgestellt. Dieser Anstieg wird ebenfalls als signifikant bezeichnet ($p < 0,001$, t-Test für abhängige Stichproben).

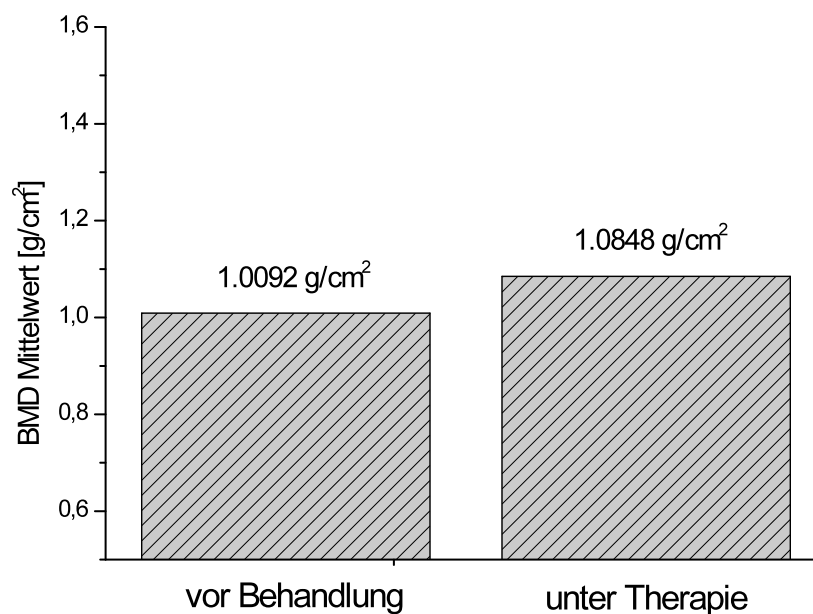


Abbildung 6: Vergleich der Mittelwerte der Knochendichte (BMD in g/cm²) an der Lendenwirbelsäule für Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

Tabelle 5: Zusammenstellung der statistischen Daten zu Abbildung 6.

	Pat.-anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-abweichung
BMD der WS vor Therapiebeginn	24	0,66	1,31	1,0092	0,18396
BMD der WS unter Therapie	22	0,69	1,53	1,0848	0,19813

Ergebnisse

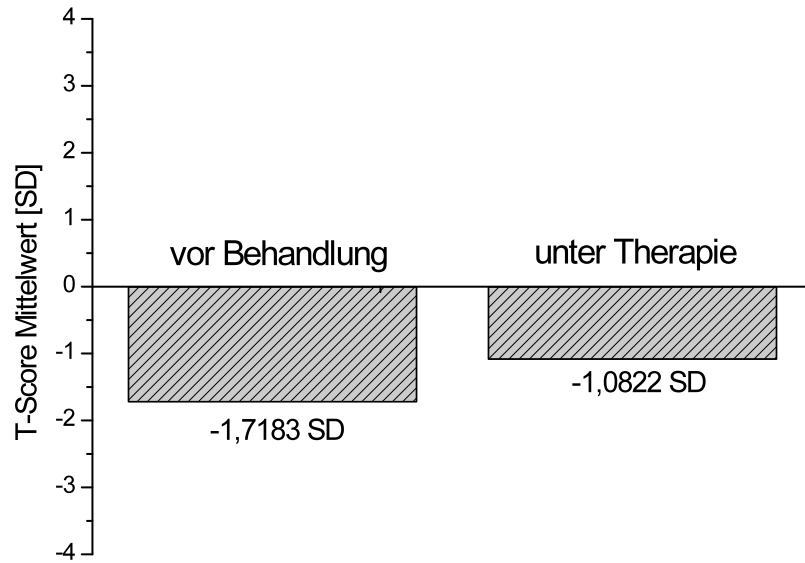


Abbildung 7: Vergleich der Mittelwerte der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

Tabelle 6: Zusammenstellung der statistischen Daten zu Abbildung 7

	Pat.-anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-abweichung
T- Score der WS vor Therapie	23	-4,96	0,90	-1,7183	1,72289
T- Score der WS unter Therapie	23	-4,60	2,70	-1,0822	1,79640

Ergebnisse

Bei 18 der insgesamt 22 Patienten, an denen eine Messung des BMD im Bereich der Lendenwirbelsäule durchgeführt werden konnte, war ein Anstieg der Knochendichte zu verzeichnen gewesen. Vier Patienten zeigten eine leichte Abnahme der Knochendichte im Therapiezeitraum.

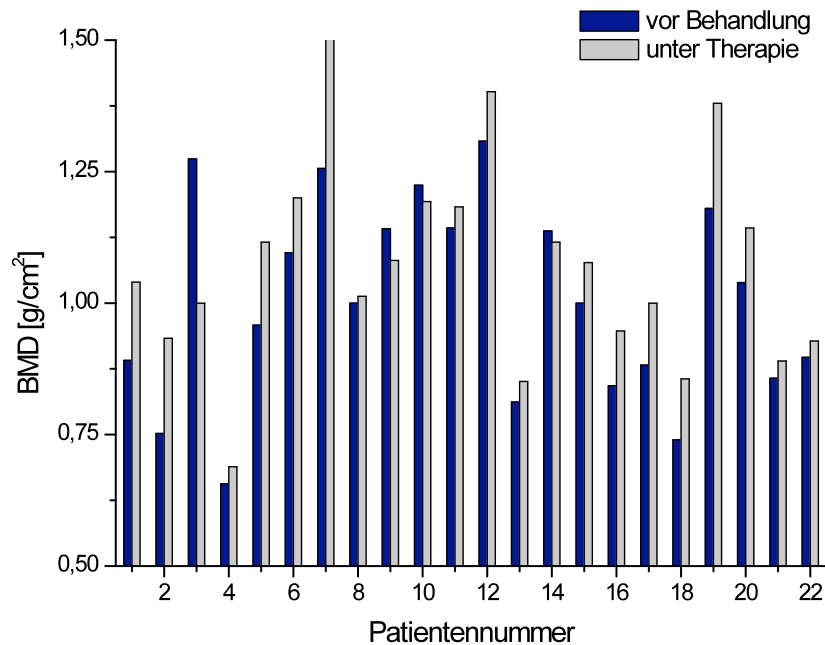


Abbildung 8: Verlauf der Knochendichte (BMD in g/cm²) an der Lendenwirbelsäule für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

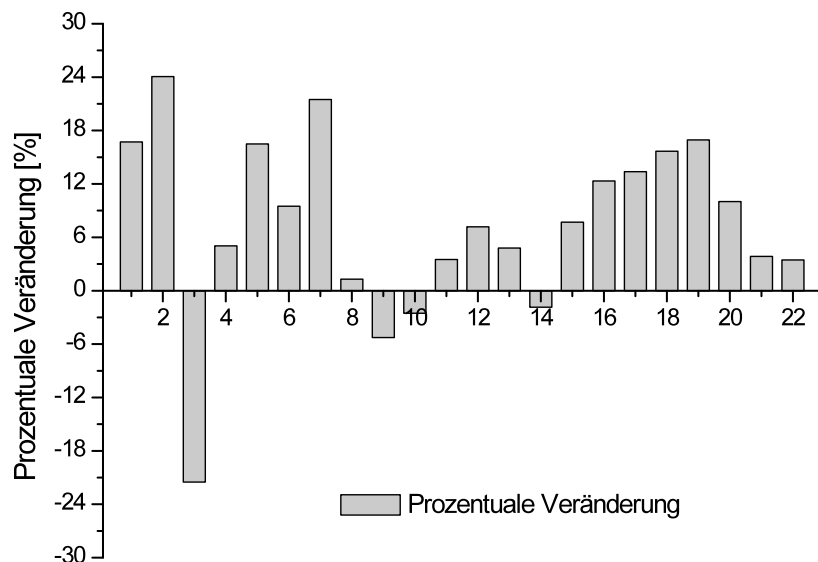


Abbildung 9: Darstellung der prozentualen Veränderungen der Knochendichte (BMD in g/cm²) an der Lendenwirbelsäule für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

Ergebnisse

Box- Whisker- Plot mit Interquartilbereich, Median, Minimum, Maximum, Ausreißern und Extremwerten (n=22).

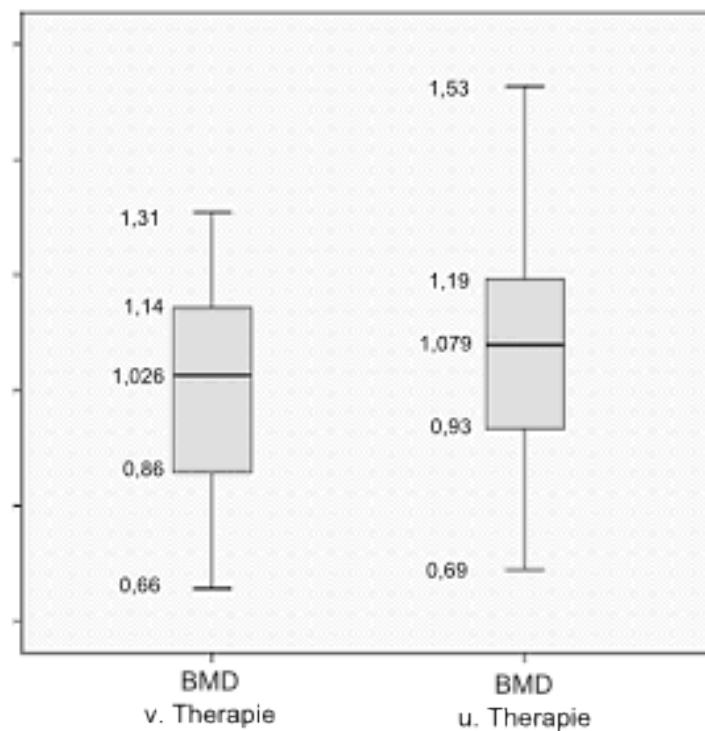


Abbildung 10: Vergleich der Lageparameter der Knochendichte (BMD in g/cm²) an der Lendenwirbelsäule für die Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

Ergebnisse

Bei 18 der insgesamt 23 Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie (Gruppe 1) konnte eine Verbesserung der Knochendichte anhand des T- Scores ermittelt werden.

2 Patienten zeigten einen unveränderten T- Score zum Zeitpunkt der 2. Messung, bei

3 Patienten ist eine Verschlechterung der Knochendichte zu erkennen gewesen.

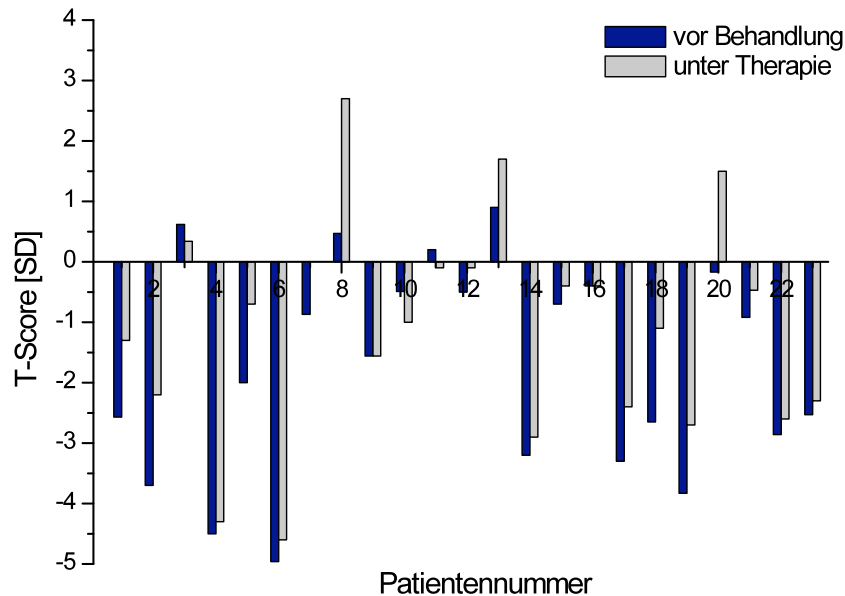


Abbildung 11: Verlauf der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

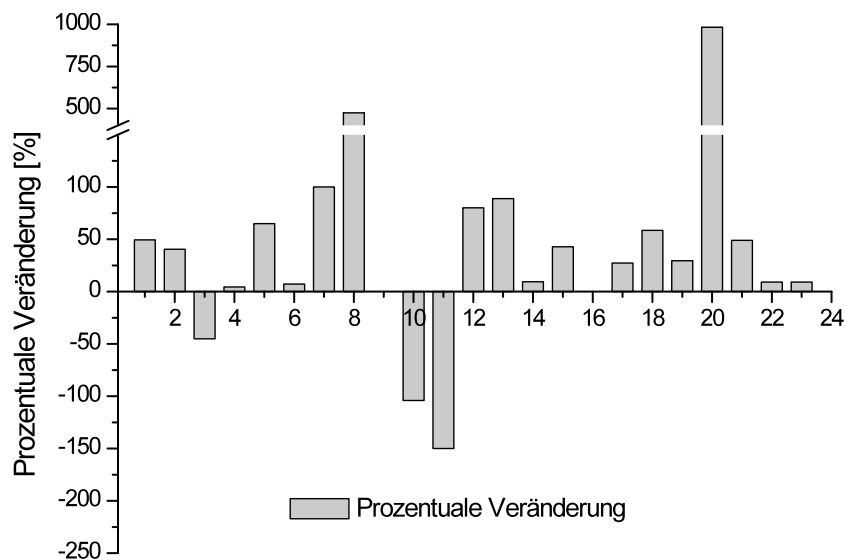


Abbildung 12: Darstellung der prozentualen Veränderungen der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

Ergebnisse

Box- Whisker- Plot mit Interquartilbereich, Median, Minimum, Maximum, Ausreißern und Extremwerten (n=23).

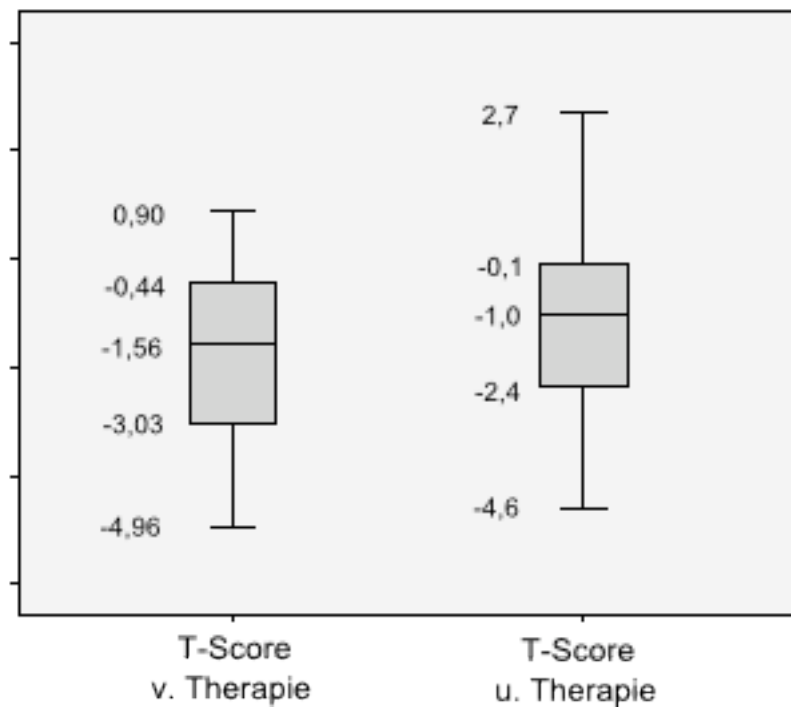


Abbildung 13: Vergleich der Lageparameter der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für die Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

4.4 Betrachtung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule mittels T- Score bei den Patienten mit schwerer Osteoporose ohne vorausgegangene Frakturen (Gruppe 2)

Die Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule zeigte bei den Patienten mit schwerer Osteoporose ohne vorausgegangene Frakturen und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie (Gruppe 2) am Ende der Studie in Bezug auf den T- Score im Mittel eine Zunahme von 0,5989 SD im Vergleich zu Studienbeginn. Diese Zunahme der Knochendichte wird als signifikant bewertet ($p < 0,001$, t-Test für abhängige Stichproben).

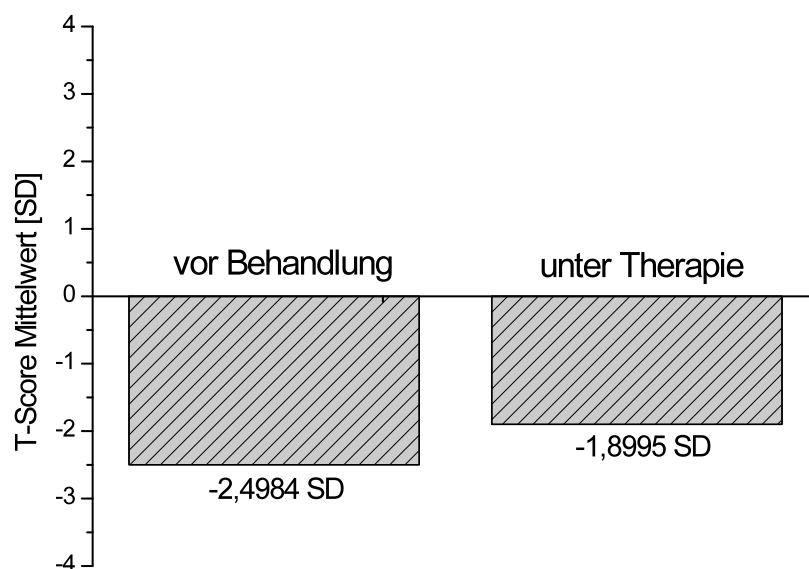


Abbildung 14: Vergleich der Mittelwerte der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für Gruppe 2 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

Tabelle 7: Zusammenstellung der statistischen Daten zu Abbildung 14.

	Pat-anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-abweichung
T-Score der WS vor Therapie	19	-4,06	1,04	-2,4984	1,24792
T- Score der WS unter Therapie	19	-3,9	1,7	-1,8995	1,37030

Ergebnisse

Die Darstellung der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule für jeden einzelnen Patienten mit schwerer Osteoporose ohne vorangegangene Frakturen (Gruppe 2) ergab eine Verbesserung bei 18 der 19 teilnehmenden Patienten, bei einer Patientin konnte eine diskrete Verschlechterung verzeichnet werden.

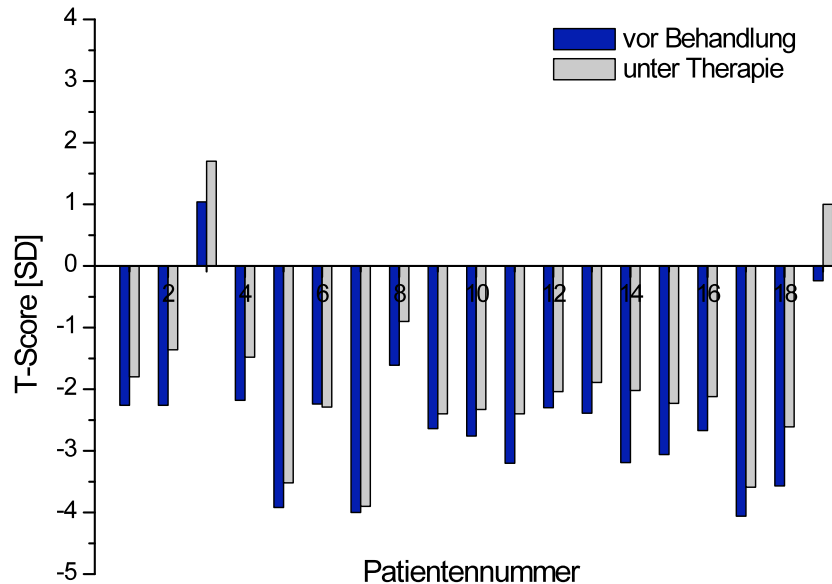


Abbildung 15: Verlauf der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 2 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

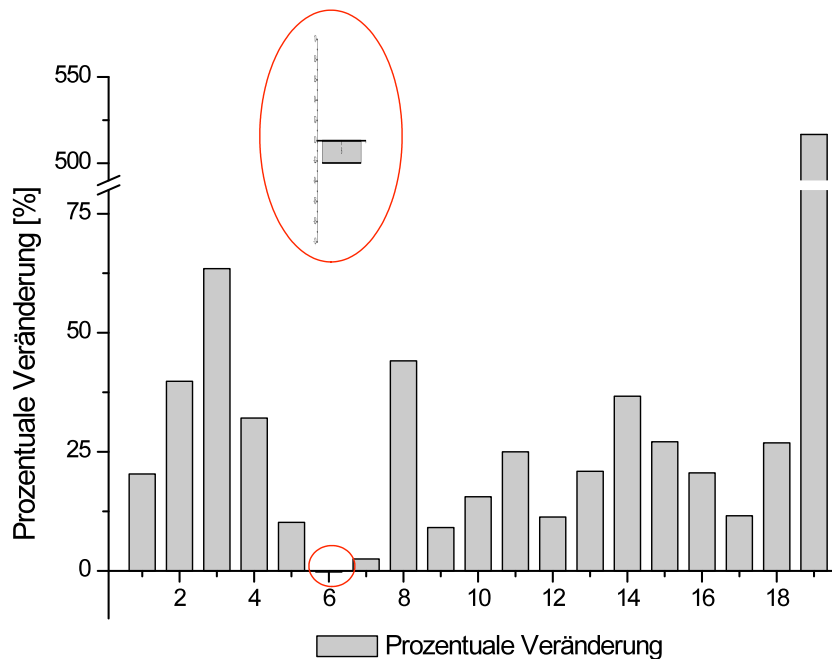


Abbildung 16: Darstellung der prozentualen Veränderungen der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 2 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

Ergebnisse

Box- Whisker- Plot mit Interquartilbereich, Median, Minimum, Maximum, Ausreißern und Extremwerten (n=19).

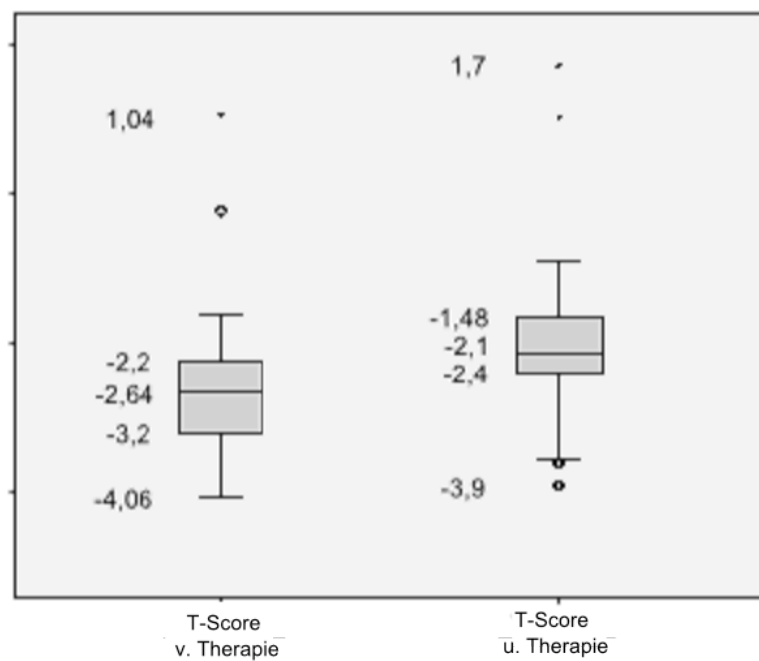


Abbildung 17: Vergleich der Lageparameter der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für die Patienten der Gruppe 2 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

4.5 Betrachtung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule mittels T- Score bei den Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie und bei den Patienten mit schwerer Osteoporose ohne vorangegangene Frakturen (Gruppen 1 und 2) gemeinsam

Die Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule zeigte bei den Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie und den Patienten mit schwerer Osteoporose ohne vorangegangene Frakturen gemeinsam am Ende der Studie in Bezug auf den T- Score im Mittel eine Zunahme von 0,6193 SD im Vergleich zu Studienbeginn. Diese Zunahme der Knochendichte wird als signifikant bewertet ($p < 0,001$, t-Test für abhängige Stichproben).

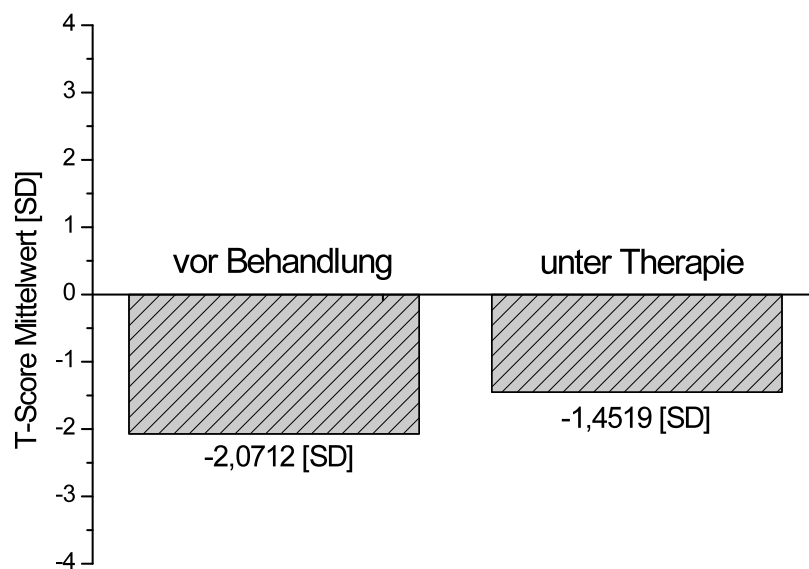


Abbildung 18: Vergleich der Mittelwerte der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für Gruppen 1 und 2 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

Tabelle 8: Zusammenstellung der statistischen Daten zu Abbildung 18.

	Pat.-anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-abweichung
T- Score der WS vor Therapie	42	-4,96	1,04	-2,0712	1,55915
T- Score der WS unter Therapie	42	-4,6	2,7	-1,4519	1,65090

Ergebnisse

Die Therapie separat für jeden einzelnen Patienten zeigte bei 36 Patienten eine Zunahme des T- Scores, bei 4 Patienten eine Abnahme der Knochendichte und bei weiteren 2 Patienten keine Veränderungen.

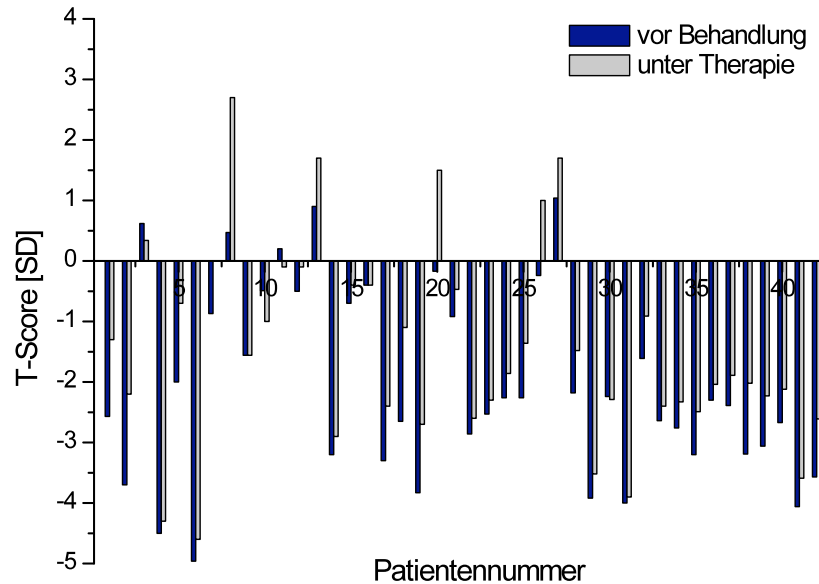


Abbildung 19: Verlauf der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für jeden einzelnen Patienten der Gruppen 1 und 2 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

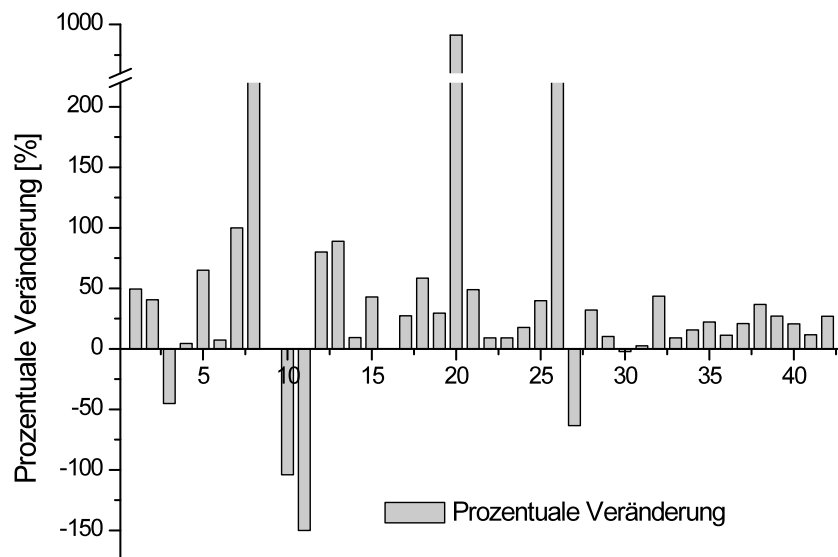


Abbildung 20: Darstellung der prozentualen Veränderungen der Knochendichte (T-Score in SD) an der Lendenwirbelsäule für jeden einzelnen Patienten der Gruppen 1 und 2 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

Ergebnisse

Box- Whisker- Plot mit Interquartilbereich, Median, Minimum, Maximum, Ausreißern und Extremwerten (n=42).

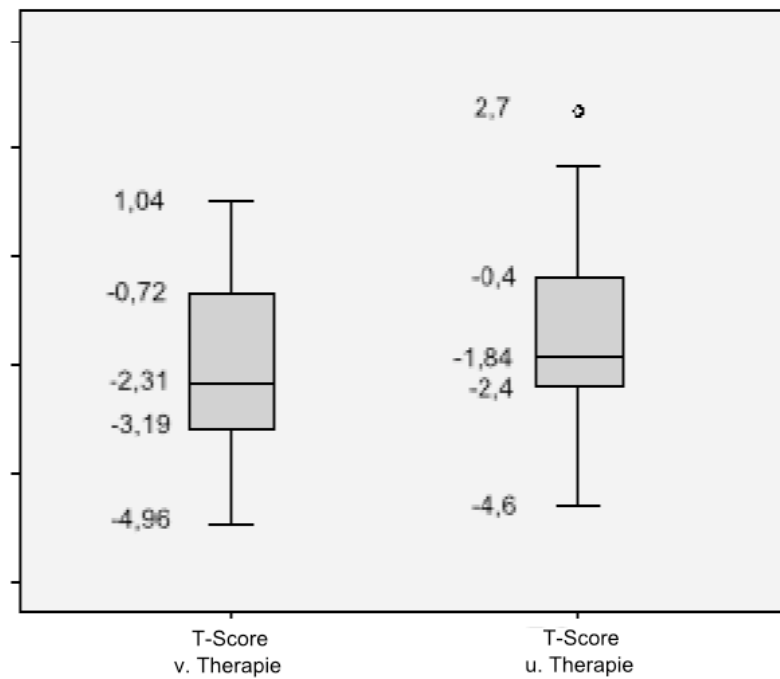


Abbildung 21: Vergleich der Lageparameter der Knochendichte (T-Score) an der Lendenwirbelsäule für die Patienten der Gruppen 1 und 2 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

4.6 Betrachtung der Knochendichte am Schenkelhals mittels T-Score bei den Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kyphoplastie (Gruppe 1)

Die Knochendichtemessung im Bereich des Schenkelhalses (Neck) vor und unter Therapie mit Teriparatid wurde bei 22 Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie durchgeführt und erbrachte zum Messzeitpunkt keine signifikanten Ergebnisse ($p < 0,395$, t-Test für abhängige Stichproben).

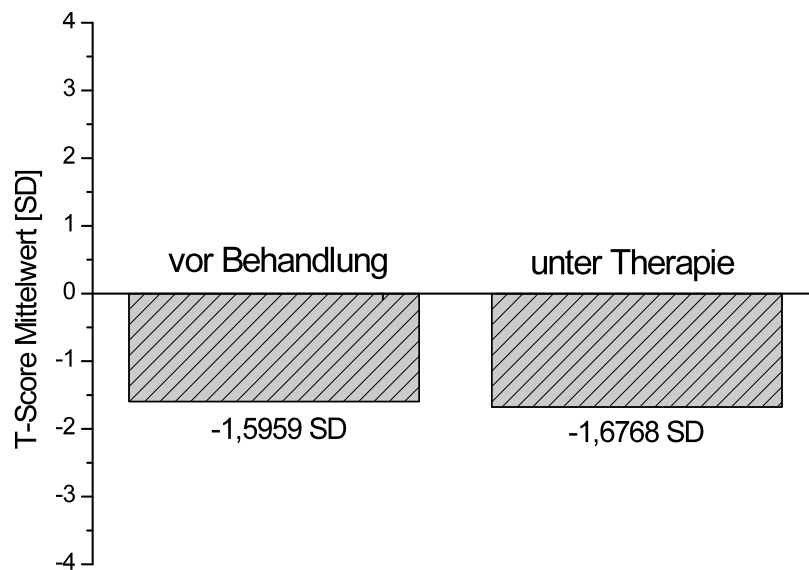


Abbildung 22: Vergleich der Mittelwerte der Knochendichte (T-Score in SD) am Schenkelhals (Neck) für Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

Tabelle 9: Zusammenstellung der statistischen Daten zu Abbildung 22.

	Pat.-anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-abweichung
T- Score neck vor Therapie	22	-3,49	0,87	-1,5959	1,09924
T- Score neck unter Therapie	22	-3,40	-0,1	-1,6768	0,93480

Ergebnisse

Die Darstellung der Knochendichte des Schenkelhalses anhand des T-Scores separat bei jedem einzelnen Patienten zeigte, dass bei 10 Studienteilnehmern eine Verbesserung, bei 10 Teilnehmern eine Verschlechterung und bei 2 Patienten gar keine Veränderung der Knochendichte durch die Therapie zu erkennen war.

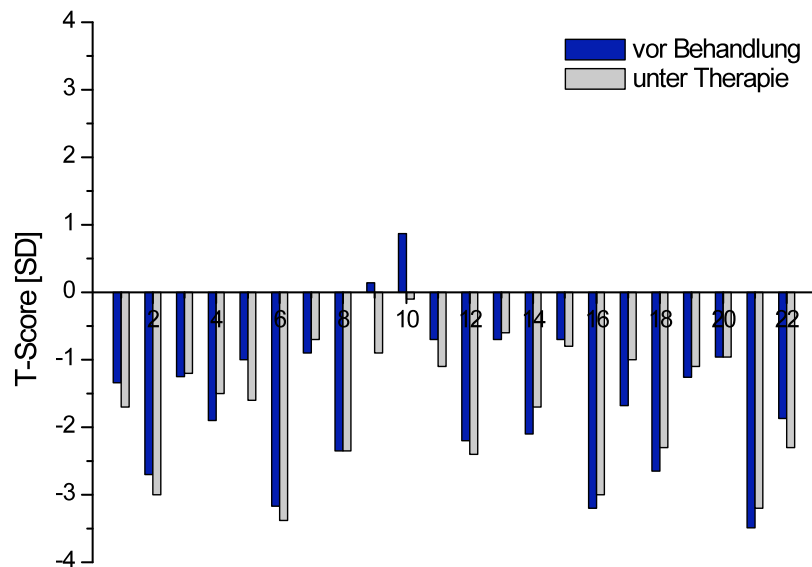


Abbildung 23: Verlauf der Knochendichte (T-Score in SD) am Schenkelhals (Neck) für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

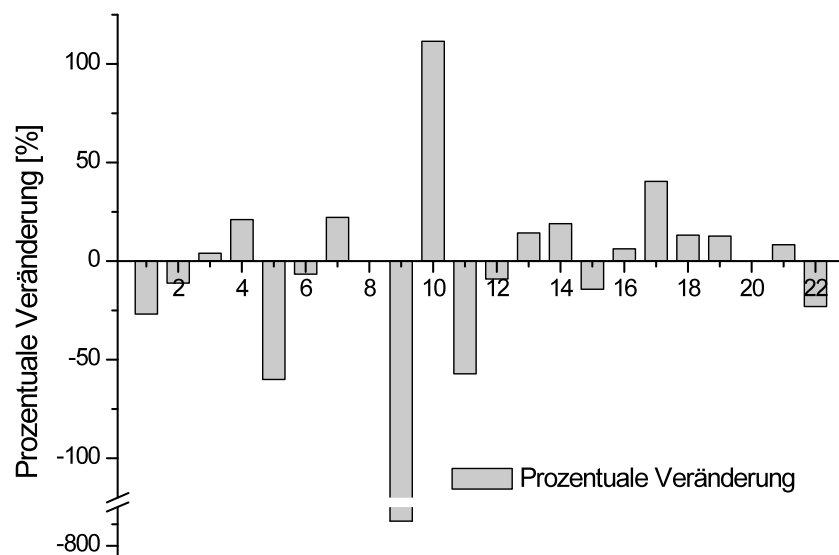


Abbildung 24: Darstellung der prozentualen Veränderungen der Knochendichte (T-Score in SD) am Schenkelhals (Neck) für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

Ergebnisse

Box- Whisker- Plot mit Interquartilbereich, Median, Minimum, Maximum, Ausreißern und Extremwerten (n=22).

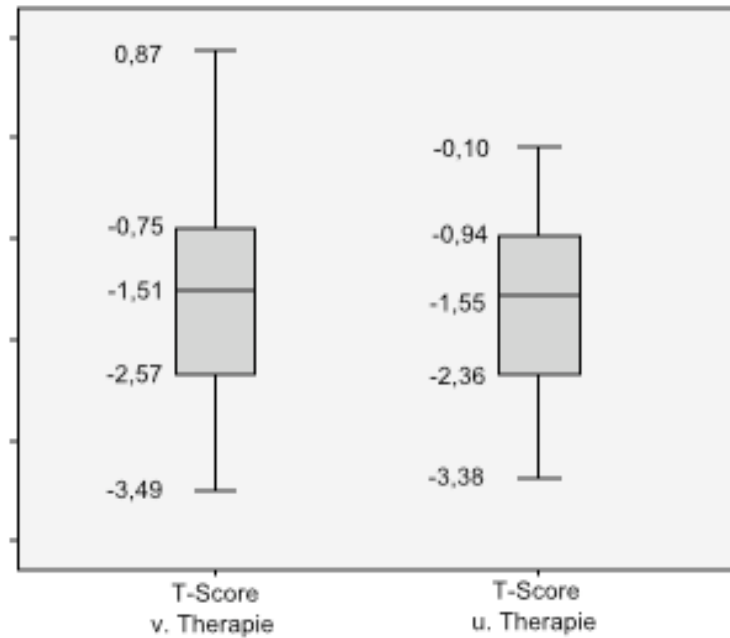


Abbildung 25: Vergleich der Lageparameter der Knochendichte (T-Score in SD) am Schenkelhals (Neck) für die Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

4.7 Betrachtung der biochemischen Laborparameter

4.7.1 Verlauf der alkalischen Phosphatase (AP)

Der biochemische Labormarker alkalische Phosphatase zeigte im Mittel bei den Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie (Gruppe 1) zum Zeitpunkt der 2. Messung unter Teriparatid- Therapie im Vergleich zur Ausgangsmessung vor Therapiebeginn keine statistisch auffällige Erhöhung des Wertes ($p < 0,819$, t- Test für abhängige Stichproben).

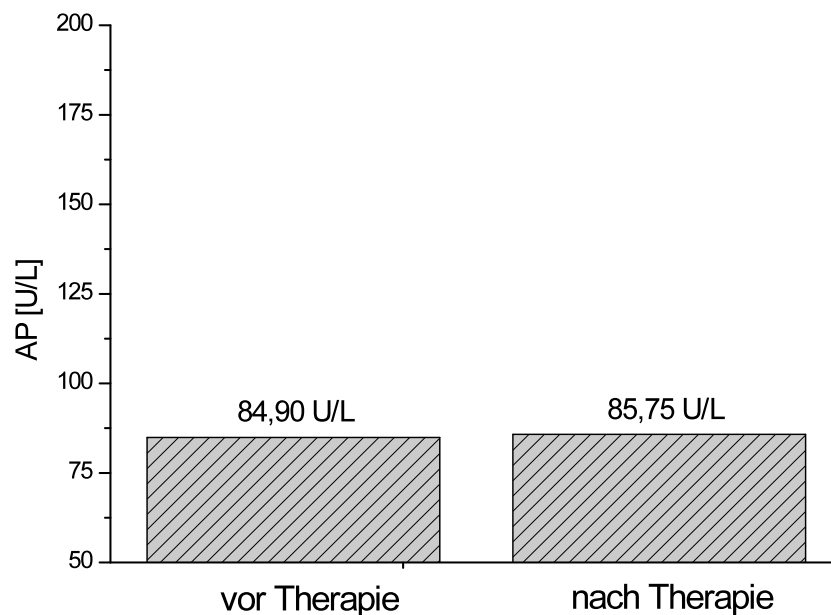


Abbildung 26: Vergleich der Mittelwerte der alkalischen Phosphatase in U/L für Gruppe 1 vor und unter Teriparatid- Therapie.

Tabelle 10: Zusammenstellung der statistischen Daten zu Abbildung 26.

	Pat.-anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-abweichung
AP vor Therapiebeginn	25	54	169	84,90	29,139
AP unter Therapie	20	61	138	85,75	18,370

Ergebnisse

Die Darstellung der Einzelwerte zeigte bei 11 von 20 Patienten eine Erhöhung, bei 4 Studienteilnehmern eine Verringerung und bei 5 Patienten keine Veränderung des Parameters alkalische Phosphatase im Serum.

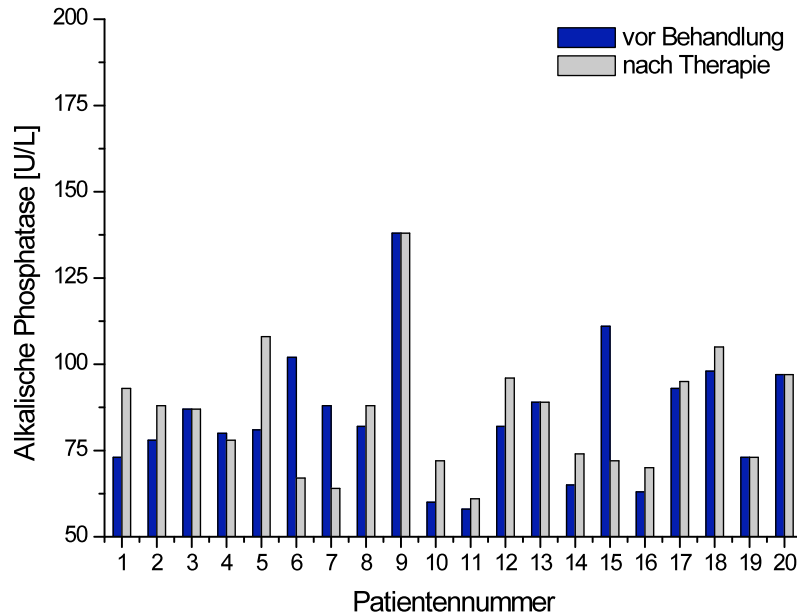


Abbildung 27: Verlauf der alkalischen Phosphatase in U/L für jeden einzelnen Patienten aus Gruppe 1 vor und unter Therapie.

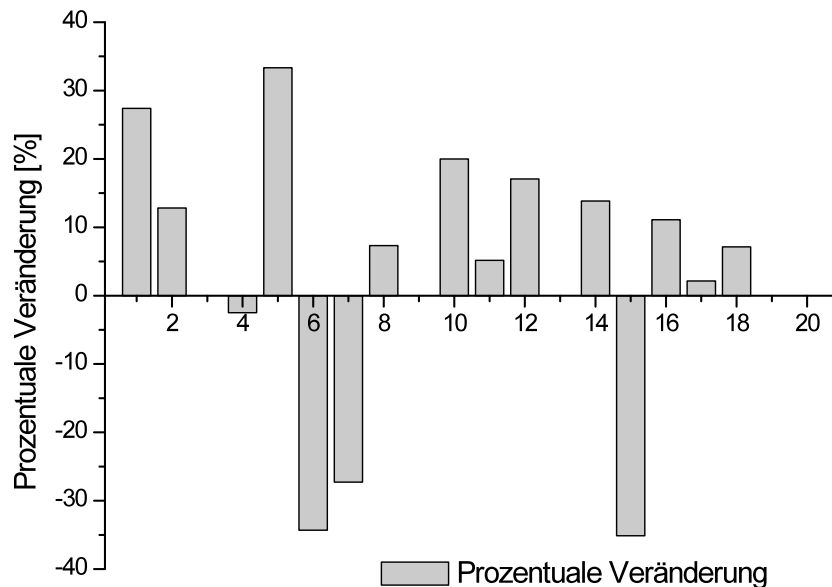


Abbildung 28: Darstellung der prozentualen Veränderungen der alkalischen Phosphatase in U/L für jeden einzelnen Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

Box- Whisker- Plot mit Interquartilbereich, Median, Minimum, Maximum, Ausreißern und Extremwerten (n=20).

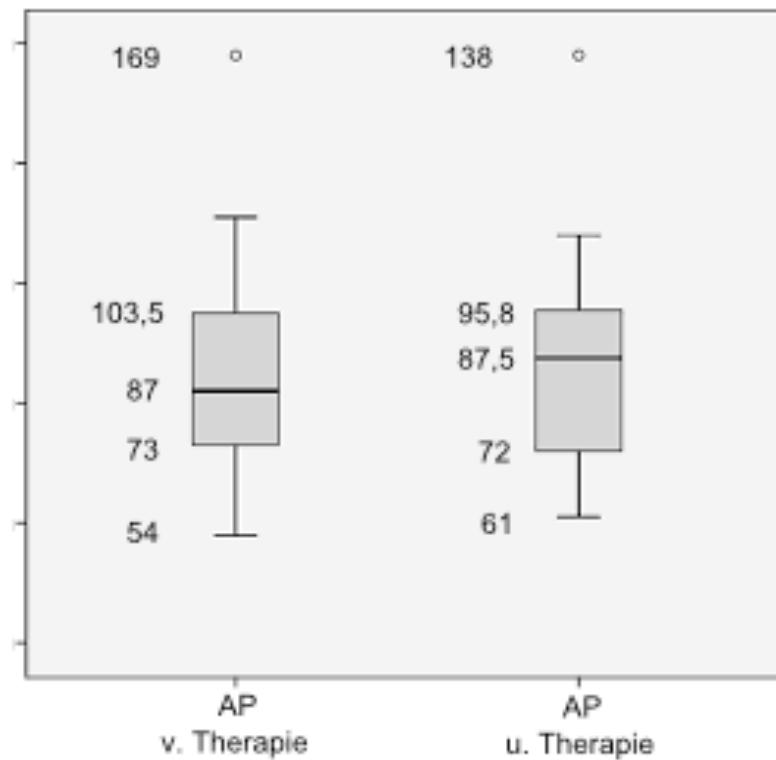


Abbildung 29: Vergleich der Lageparameter der alkalischen Phosphatase in U/L für die Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

4.7.2 Verlauf der Serum- Kalzium- Konzentration

Das Kalzium im Serum der Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie zeigte zu Studienende keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn ($p < 0,674$, t-Test für abhängige Stichproben).

Bei 6 der 19 Patienten kam es zu einem Anstieg des Laborwertes, 6 Teilnehmer wiesen einen niedrigeren Wert auf und bei weiteren 7 Patienten konnten keine Veränderungen verzeichnet werden. Bei einem Patienten sank die Kalzium-Konzentration knapp unterhalb des Normwertes.

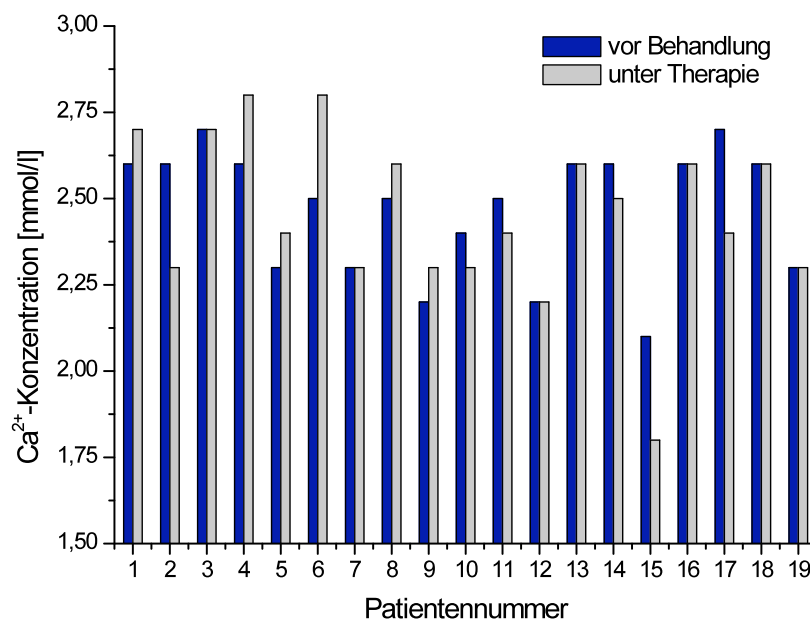


Abbildung 30: Verlauf der Serum- Kalzium- Konzentration in mmol/l für 19 Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

4.7.3 Verlauf der Vitamin D- Konzentration im Serum

Die Vitamin D Konzentration im Serum zeigte bei den Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie unter Therapie mit Teriparatid zum Messzeitpunkt keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn ($p < 0,012$, t-Test für abhängige Stichproben).

Bei 9 Patienten zeigte sich eine Abnahme der Vitamin D Konzentration im Serum, bei 7 Patienten war eine Zunahme zu verzeichnen, bei 4 Patienten war keine Veränderung unter Teriparatid-Therapie eingetreten.

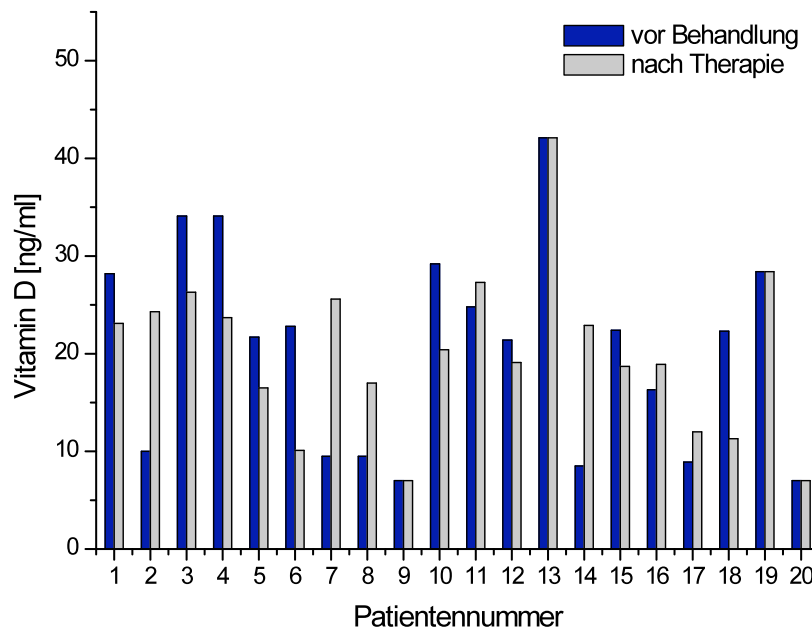


Abbildung 31: Verlauf der Vitamin D Konzentration im Serum in ng/ml für die Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

4.7.4 Verlauf der Parathormon-Konzentration im Serum

Die Parathormon- Konzentration im Serum wurde bei 11 Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie durchgeführt. Die zu Studienende gemessenen Konzentrationen zeigten keine aussagekräftigen Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn ($p < 0,168$, t-Test für abhängige Stichproben).

Die Gegenüberstellung der Parameter vor und unter Therapie für jeden einzelnen Patienten zeigte bei 9 Patienten keinerlei Veränderungen, bei 2 Patienten sanken die Parathormon- Konzentrationen.

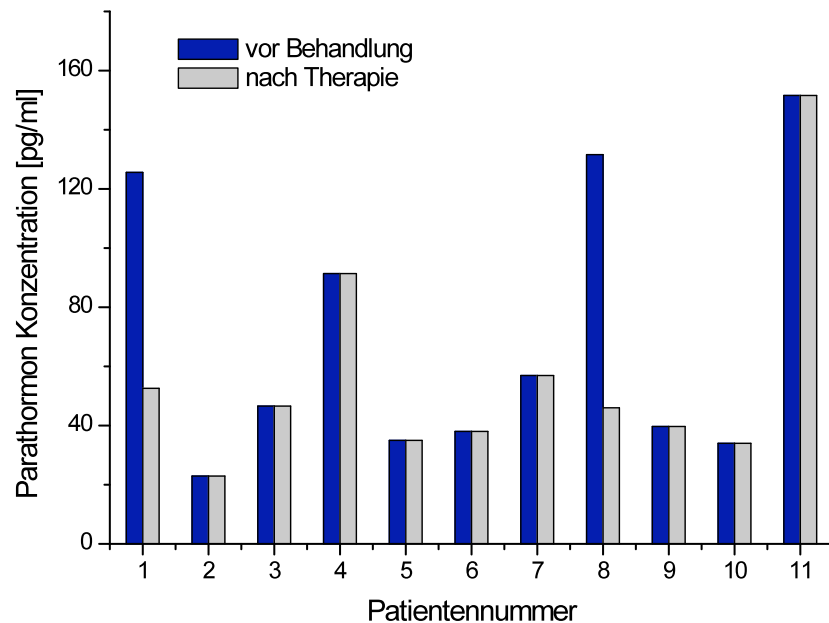


Abbildung 32: Verlauf der Parathormon- Konzentration im Serum in pg/ml für 11 Patienten der Gruppe 1 vor und unter Therapie mit Teriparatid.

5 Diskussion

Die Knochenkrankheit Osteoporose ist eine verheerende Funktionsstörung mit bedeutenden körperlichen, psychosozialen und finanziellen Konsequenzen.

Die internationale Consensus Development Conference befasste sich 1993 mit der Ausarbeitung einer Definition der Osteoporose. Die Osteoporose wurde hierbei beschrieben als eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit konsekutiv erhöhter Knochenbrüchigkeit und erhöhtem Frakturrisiko charakterisiert ist (Consensus Development Conference 1993).

Die WHO ergänzte die Definition 1994, indem sie festlegte, dass in dem Fall, in dem eine Standardabweichung der Knochenmineraldichte um 2,5 SD unter dem statistischen Mittelwert gesunder prämenopausaler Frauen vorliegt, die Erkrankung Osteoporose angenommen werden kann (WHO 1994).

Sie definierte das Krankheitsgeschehen als eine Abnahme der Knochenmasse und eine Minderung der Knochenqualität mit der Folge eines enormen Anstiegs des Frakturrisikos, insbesondere im Bereich der Wirbelsäule und des Schenkelhalses.

Die Osteoporose wird als der führende Grund für Frakturen bei Männern und Frauen angegeben und ist trotzdem auch heutzutage noch immer unterdiagnostiziert und untertherapiert.

Die Knochenkrankheit kann in allen Populationen und allen Altersklassen auftreten. Eine besonders hohe Prävalenz ist in der weißen Bevölkerung, insbesondere unter den Frauen mit postmenopausalem Hormonstatus zu beobachten.

In verschiedenen Populationen kann das Krankheitsbild auch nahezu unbekannt sein (NIH Consensus Statement 2000).

In dieser Studie liegt der Anteil weiblicher Patienten deutlich über dem der männlichen Patienten.

Die osteoanabole Therapie mit Teriparatid ist erst seit 2008 in Deutschland auch für das männliche Geschlecht zugelassen. Diese Studie wurde bereits 2005 begonnen

und schloss daher in den ersten 3 Jahren der Patientensichtung die osteoanabole Therapie und somit auch die Aufnahme von Männern in diese explorative Studie aus. Das weibliche Geschlecht ist daher in dieser Arbeit in einem deutlich höheren Prozentsatz vertreten.

Während die Ursache der Erkrankung bei Frauen zumeist mit dem postmenopausalen Hormonstatus in Verbindung steht, ist die Ursache der Osteoporose beim männlichen Geschlecht in der Regel als sekundärer Knochenschwund im Rahmen einer schwerwiegenden Grunderkrankung zu sehen.

Von den insgesamt 25 Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie (Gruppe 1) sind 23 Teilnehmer an der postmenopausalen Form der Osteoporose erkrankt, die 19 Patienten mit schwerer Osteoporose ohne vorangegangene Frakturen (Gruppe 2) waren ausschließlich weiblichen Geschlechts.

Sowohl die Diagnosefindung als auch die Therapie der Osteoporose sind bei Männern deutlich schwieriger und stellen auch heute noch eine große medizinische Herausforderung dar (Le Briot 2009).

Eine definierte Ursache für den osteoporotischen Knochenstatus ist nur bei rund 60% der betroffenen Männer auszumachen (Bilezikian 2001).

Der Altersdurchschnitt der Patienten, die in die vorliegende Studie miteinbezogen wurden, liegt zwischen dem 73. und 74. Lebensjahr (s. Abschnitt 4.2).

Nach Erreichen der „peak bone mass“ und in besonderem Maße nach dem Wegfall des weiblichen Geschlechtshormons Östrogen postmenopausal, kommt es zu einem kontinuierlichen Verlust der Knochenmasse.

Der Knochen verliert stetig mehr von seiner ursprünglichen Festigkeit und Elastizität. Die Folge sind Frakturen ohne adäquate Traumata.

Die ersten pathologischen Frakturen treten durchschnittlich im Alter zwischen 70 und 80 Jahren, sprich 20- 30 Jahre nach Beginn der Menopause auf.

Zumeist erfolgt erst im Anschluss an eine bereits abgelaufene Fraktur eine ausgiebige Osteoporosedagnostik- und therapie.

Durch die frühzeitige Einleitung einer suffizienten Therapie kann in vielen Fällen das Auftreten weiterer Frakturen verhindert werden.

Ebenso von der Erkrankung betroffen und in diese Arbeit mit aufgenommen wurden aber auch Patienten zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Insgesamt 3 Studienteilnehmer konnten dieser Altersklasse zugeordnet werden.

Zumeist ist in diesen Fällen eine schwerwiegende Grunderkrankung für den osteoporotischen Knochen mit anschließender Frakturenentstehung verantwortlich. Durch die adäquate Behandlung sowohl der Grunderkrankung als auch der Osteoporose ist eine Verbesserung der Knochenqualität und somit eine Verhinderung weiterer Frakturen oftmals möglich.

Das oberste Ziel der Therapie besteht in der Reduktion der Frakturinzidenz.

Die frühzeitige Evaluation bekannter und individueller Risikofaktoren sowie die Abschätzung der Knochenmasse sind hierzu essentiell (NIH Consensus Statement 2000, Rachidi 2008).

Es gibt derzeit verschiedene Behandlungsansätze im Rahmen der Osteoporosetherapie (Calcitonin, Östrogen, Bisphosphonate, Serm's, Teriparatid).

Das Parathormon- Analogon Teriparatid ist eine Therapieoption für diejenigen Patienten, die an einer besonders schweren Form der Osteoporose erkrankt sind.

Als osteoanaboles Medikament mit Einfluss auf Knochenstruktur- und -umsatz wird es als neuer Ansatz zur Reduktion des hohen Frakturrisikos bei Patienten mit sehr ernstem Krankheitsverlauf gesehen (Wada 2007).

Eine Behandlung wird daher denjenigen Patienten empfohlen, die ein besonders ausgeprägtes Risiko für zukünftige Frakturen tragen (Stroup 2008).

Schon im Jahre 1980 behandelten REEVE et al. in einer Studie 21 an Osteoporose erkrankte Patienten mit hPTH (1-34) über 6-24 Monate und fanden heraus, dass die tägliche Applikation zu einem Anstieg der Knochenmasse mit einem histologisch hochwertigen Knochenmaterial führt (Reeve 1980). Auf dieser Basis konnten in den vergangenen Jahren weitere Studien durchgeführt werden, die diese These untermauerten und präzisierten.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Therapie mit dem Parathormon-Analogon Teriparatid bei Patienten mit einer schwerwiegenden Form

der Osteoporose und bereits aufgetretenen pathologischen Wirbelkörperfrakturen sowie Wiederaufrichtung oder Stabilisierung mittels Kypho-/ Vertebroplastie zu einem signifikanten Anstieg der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule geführt hat.

Eine Vergleichsgruppe mit 19 Patientinnen, die bereits eine schwere Osteoporose, jedoch noch keine pathologischen Frakturen erlitten hatten wurde eingeführt, um zu untersuchen, ob Teriparatid bei schweren Osteoporoseformen mit bereits eingetretenen Wirbelkörperfraktur eine deutlichere Verbesserung der Knochendichte bewirkt als bei Patienten mit Osteoporoseformen ohne vorangegangene Frakturen.

Weiterhin wurde gemessen, ob Teriparatid auch zu einer Verbesserung der Knochenmineraldichte im Bereich des Schenkelhalses geführt hat.

Die spezifischen und unspezifischen biochemischen Laborparameter wurden angeführt, um zu sehen, ob Teriparatid im vorgegebenen Zeitrahmen bereits Auswirkungen auf die Aktivität der knochenspezifischen alkalische Phosphatase, des Kalziums, des Vitamin D und des Parathormons im Serum hat.

In den neunziger Jahren begann man vermehrt, Studien mit dem Parathormon-Analogon Teriparatid durchzuführen, da die zu dieser Zeit im Rahmen der Osteoporosetherapie gängigen Medikamente nicht immer eine ausreichende Wirkung in Bezug auf den Schutz vor Frakturen erbrachten.

Beispielsweise stellten LINDSAY et al. 1997 fest, dass die zu dieser Zeit zumeist im Rahmen der Osteoporosetherapie verwendeten Medikamente zwar den Knochenumsatz und den Knochenverlust reduzieren sowie eine leichte Zunahme der Knochendichte erreichen konnten, das Frakturrisiko aber nicht wesentlich reduzierbar war. Sie führten dann eine Studie mit dem Parathormon hPTH (1-34) durch und sahen, dass es im Verlauf von 3 Jahren kontinuierlich zu einer Zunahme der Knochendichte, insbesondere im Bereich der Wirbelsäule gekommen war. Dieser Anstieg war direkt assoziiert mit einer Reduktion des Frakturrisikos (Lindsay 1997).

Vier Jahre später bemerkten COSMAN et al., dass die damals erfolgreichsten zur Osteoporosetherapie verwendeten Medikamente lediglich eine Reduktion der Frakturinzidenz von 40-60 % erreichten.

Sie begannen ebenfalls eine Studie, in der sie jetzt die Wirksamkeit von Parathormon

(Teriparatid) testeten.

Eine Patientengruppe erhielt das Parathormon- Analogon in Verbindung mit einer HRT, die zweite Gruppe wurde ausschließlich mittels HRT therapiert.

Zur Verifizierung wurde die Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule und des Schenkelhalses gemessen sowie die biochemischen Laborparameter des Knochenumsatzes und der Kalziumhomöostase halbjährlich bestimmt.

Das Ergebnis zeigte, dass die Kombination von PTH mit HRT im Vergleich zur HRT alleine eine deutlich effektivere Methode zur Steigerung der Knochenmasse am gesamten Körper darstellte und im Speziellen eine Reduktion der Wirbelkörperfrakturen von 75-100% zu erreichen waren (Cosman & Nieves 2001).

Eine ähnliche Studie wurde von FOGELMAN et al. 2008 durchgeführt. Sie untersuchten ebenfalls die Wirkung des PTH in Kombination mit der HRT im Vergleich zur HRT alleine und fanden heraus, dass die Kombinationstherapie zu einem signifikant höheren Anstieg der Knochenmineraldichte im Bereich der Wirbelsäule geführt hatte als die Monotherapie mit der HRT. Das Medikament wurde gut vertragen und die Nebenwirkungen konnten als gering eingestuft werden (Fogelman 2008).

Die klinischen Forschungen in Bezug auf die Parathormon-Therapie bei Osteoporoseformen mit hohem Frakturrisiko wurden im weiteren Verlauf enorm ausgedehnt, da es zu diesem Zeitpunkt das einzige osteoanabole Medikament auf dem Markt war und eine große Anzahl an Fragen noch ungeklärt schienen (Cosman 2008).

Die osteoanabole Wirkung von Parathormon jedoch war im Rahmen der postmenopausalen Osteoporose, der idiopathischer Osteoporose bei Männern und der Glucocorticoid- induzierten Osteoporose bereits mehrfach bewiesen worden. Ebenso konnte die Reduktion der Frakturinzidenz bereits in mehreren Studien belegt werden (Blick et al 2008).

Das biosynthetisch hergestellte humane Parathormon 1-34 (teriparatide) wurde erst vor kurzer Zeit in den EU Staaten und den USA als erste osteoanabole Behandlungsmethode der Osteoporose zugelassen.

Das besondere Konzept der Teriparatid-Therapie besteht hierbei in der frühen Stimulation von Effekten, die zu einer verstärkten Knochenneubildung führen, insbesondere bevor Prozesse aktiviert werden können, die mit einer vermehrten Knochenresorption in Verbindung stehen (Bilezikian 2008).

Die Anregung der Knochenneubildung verläuft über eine Steigerung der Osteoblastenanzahl- und aktivität (Trevisani).

Um genauere Aussagen über den nötigen Therapiezeitraum und die Applikationsform der Behandlung treffen zu können, wurden weitere Studien durchgeführt.

1997 konnten HODSMAN et al. zeigen, dass schon sehr kurze Zyklen der PTH-Applikation zu anabolen Effekten führt, die einen Anstieg der Knochenmasse bei Patienten mit schwerer Osteoporose bewirkt (Hodsman 1997).

Eine weitere Studie wurde von WATTS et al. 2008 für den Therapiezeitraum von einem Jahr durchgeführt. Sie untersuchten das Risiko für vertebrale Frakturen sowie die Veränderungen der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und einen Wechsel des biochemischen Parameters PINP (Prokollagen Typ I N-Propeptid) bei postmenopausalen Frauen aus der Fracture Prevention Trial unter Therapie mit Teriparatid oder Placebo. Die BMD (Knochenmineraldichte) wurde zu Therapiebeginn und nach 12 Monaten gemessen.

Das Ergebnis erbrachte unter osteoanaboler Therapie im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine signifikante Zunahme des PINP und der BMD im Lendenwirbelsäulenbereich. Die Knochendichte im Oberschenkelhalsbereich nahm unter Teriparatid ein wenig, unter Placebo-Therapie jedoch deutlich ab. Trotz des BMD- Verlustes im NECK- Bereich auch unter Parathormon- Therapie wurde eine signifikante Wirbelkörperfraktur-Reduktion im Vergleich zur Placebo-Gruppe festgestellt (Watts 2008).

EASTELL et al. therapierten die Teilnehmer in ihrer Studie über einen Zeitraum von 2 Jahren und erkannten, dass es nach diesem Behandlungszeitraum zu einem progressiven Anstieg der Knochendichte gekommen war (Eastell 2005).

Anhand dieser Ergebnisse ergibt sich die Schlussfolgerung, dass bereits nach kurzer Therapieanwendung ein Erfolg im Sinne einer Knochenmassesteigerung anzunehmen ist, der im Verlauf der Behandlung weiter zunehmen kann.

Um nähere Hinweise über eine adäquate Applikationsweise zu erhalten, wurden Studien in Hinblick auf die Reaktion der Knochenmasse unter verschiedenartigen Dosierungen des Parathormon- Analogon durchgeführt.

CHEVALLEY stellte 1999 fest, dass sowohl bei völliger Abwesenheit des Parathormons ebenso wie unter kontinuierlicher Infusion des Parathormons der Knochenumsatz steigt und somit die Knochenmasse signifikant reduziert wird und unterstrich zur Sicherstellung der osteoanabolen Effekte die Notwendigkeit einer intermittierenden täglichen Applikation des Hormons (Chevalley 1999, Dempster 2001).

Der Wirkmechanismus bei intermittierender Gabe liegt in der Steigerung der Anzahl der Osteoblasten- Vorläuferzellen, die wiederum die Knochenneubildung durch Aktivierung von Osteoblasten positiv beeinflussen können. Die anabolen Effekte des Medikaments wirken sich daraufhin auf die Knochendichte, die strukturelle Integrität, den Knochendurchmesser und die Knochenstärke aus (Brixen 2004, Dobnig 1995, Lotinun 2002).

Nur die pulsatile Applikation des Medikaments kann also zu einem positiven Ergebnis im Sinne eines hochwertigen Knochenaufbaus führen, während aus der kontinuierlichen Infusion lediglich eine Hyperkalzämie sowie eine abnorme Knochenformation resultieren (Dobnig 1997).

Zusammenfassend kann daher gesagt werden, dass die intermittierende Applikationsweise eine Stimulation der Knochenneubildung im Sinne eines osteoanabolen Mechanismus gewährleistet, während die kontinuierliche Infusion durch die Stimulation der Knochenresorption zu Effekten im Sinne eines Katabolismus führt (Ito 2007, Kousteni 2008).

COMPSTON führte 2006 aus, dass eine intermittierende Parathormonapplikation neben den durch die osteoanabolen Effekte entstehenden Knochenmassevermehrungen, deren zelluläre und strukturelle Mechanismen noch

nicht vollständig geklärt sind, weiterhin eine Reduktion des Frakturrisikos an osteoporotisch veränderten Skelettarealen bewirkt (Compston 2006).

Die Inzidenz sowohl vertebraler als auch nicht vertebraler Frakturen kann gesenkt werden (Bilezikian 2008).

Neben dem Wirkmechanismus des PTH in Bezug auf Knochenneubildung und -resorption führt die Teriparatidapplikation auch zu einer vermehrten Synthese von 1,25 Dihydroxyvitamin D₃. Die verstärkte Vitamin D₃ Synthese wiederum bewirkt eine gesteigerte intestinale Kalzium- und Phosphat- Resorption.

Alle genannten Substanzen benötigt der Knochen zum Erhalt seiner Struktur und Festigkeit.

Bereits eine kombinierte Substitution von Kalzium und Vitamin D kann das Risiko für das Eintreten von Frakturen, insbesondere auch im Bereich des Schenkelhalses, deutlich reduzieren (Body 2008, Chevalley 1999).

Diese Arbeit befasst sich im Speziellen mit einer Gruppe von 25 Patienten, die nach Durchführung einer Wirbelkörperaufrichtung/-stabilisierung mittels Kypho- oder Vertebroplastie aufgrund bereits eingetretener pathologischer Wirbelkörperfrakturen mit Teriparatid behandelt wurden, um zu zeigen, dass die Knochenmineraldichte zur Vermeidung noch weiterer Frakturen signifikant steigerbar ist.

Die Kyphoplastie ist ein effektives Verfahren der Wirbelkörperaufrichtung bei osteoporosebedingten Kompressionsfrakturen. Durch eine frühe Diagnosestellung und Behandlung der Frakturen mittels Kyphoplastie kann eine anatomisch einwandfreie Rekonstruktion der Einbrüche erreicht werden (Shedid 2006).

Zur Stabilisierung des durch Kypho-/Vertebroplastie operativ therapierten Knochens scheint eine Therapie mit Teriparatid eine geeignete Behandlungsmethode.

Bereits COSMAN beschrieb in der Vergangenheit, dass die besten Kandidaten für eine Therapie mit Teriparatid diejenigen Patienten sind, die bereits eine Wirbelkörperkompressionsfraktur oder andere Osteoporose-induzierte Frakturen erlitten haben.

Teriparatid führt nicht nur zu einem dramatischen Anstieg der Knochenmasse, sondern auch zu einer Erneuerung der Mikroarchitektur und einer Erhöhung des

Knochendurchmessers. Durch diese massive Zunahme der Knochenstärke ist eine deutliche Reduktion Osteoporose-induzierter vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit enormem Frakturrisiko zu erreichen (Cosman 2004, Girotra 2006).

Diese Teriparatid-induzierte Risikoreduktion wurde 2006 von CHEN et al. anhand verschiedener Daten der Fracture Prevention Trial eingehender untersucht. In seiner Studie sollte die direkte Beziehung zwischen der Zunahme der Knochendichte an der Wirbelsäule unter Teriparatidtherapie und dem Risiko für neue Wirbelkörperfrakturen herausgearbeitet werden. Postmenopausale Frauen mit Osteoporose wurden über 19 Monate entweder mit Teriparatid oder mit einem Placebo behandelt. Sowohl zu Therapiebeginn als auch nach 18 Monaten erfolgte eine Bestimmung der Knochendichte an der Wirbelsäule. Das Ergebnis zeigte, dass die Teriparatid-Applikation, verglichen mit einem Placebo, zu einem massiven Anstieg der Knochendichte an der Wirbelsäule geführt hat und es daraus resultierend zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für neue Frakturen an der Wirbelsäule gekommen ist (Chen 2006).

Daher scheint der Einsatz von Teriparatid bei Patienten, die frakturbedingt kypho- oder vertebroplastiert wurden, in besonderem Maße sinnvoll.

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Arbeit in Bezug auf den BMD und T- Score der Wirbelsäule für die Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie (Gruppe 1), so können die oben getroffenen Aussagen bestätigt werden.

Die Arbeit zeigt bei 23 Studienteilnehmern, die bereits Wirbelkörperfrakturen erlitten haben, daraufhin kypho- bzw. vertebroplastiert wurden und anschließend mit Teriparatid über ca. ein Jahr behandelt wurden, eine signifikante Zunahme der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule. Es konnte in Bezug auf den T-Score der Lendenwirbelsäule im Mittel eine Zunahme von 0,64 SD nachgewiesen werden, bei 18 der 23 Patienten wurde unter einjähriger Therapie eine deutliche Verbesserung des T-Scores wahrgenommen. Nur bei 3 Patienten konnte in diesem Zeitraum eine leichte Abnahme des T-Wertes verzeichnet werden.

Auch bei den Patienten mit schwerer Osteoporose, die noch keine Fraktur der Wirbelsäule erlitten hatten (Gruppe 2), aber ebenso zur Hochrisiko-Gruppe gerechnet werden müssen, konnte bereits unter einjähriger Teriparatid-Therapie eine signifikante Verbesserung der Knochendichte erreicht werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine durchschnittliche prozentuale Zunahme der Knochendichte (T-Score) an der Lendenwirbelsäule von 37,3% bei den Patienten der Gruppe 1 und eine durchschnittliche prozentuale Zunahme von 23,9% bei den Patienten der Gruppe 2.

Eine signifikante Zunahme der Knochendichte bereits nach einem kurzem Therapieintervall von einem Jahr ist ein deutlicher Nachweis für die hohe Potenz dieses Präparates. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen sehr anschaulich, dass Teriparatid bereits nach kurzer Therapiedauer an stark osteoporotisch vorgeschädigtem Knochen eine osteoanabole Wirkung entfalten kann. Der Wiederaufbau von qualitativ hochwertigem Knochen kann die Patienten vor weiteren Frakturen in der Zukunft oftmals schützen.

Insbesondere diejenigen Patienten, die in der Vergangenheit bereits eine operativ zu versorgende Fraktur erlitten hatten, tragen ein hohes Risiko, in der Zukunft erneut Frakturen ohne adäquate Traumata zu erleiden. Die Therapie mit Teriparatid kann die Knochendichte insbesondere an spongiösem Knochen erhöhen und das Risiko weiterer Frakturen reduzieren. Besonders deutlich ist der Therapieerfolg daher im Bereich der Lendenwirbelsäule zu verzeichnen.

Die Therapiekombination aus Kyphoplastie/Vertebroplastie und Teriparatidapplikation nach Wirbelkörperfrakturen führt durch die Stabilisierung der Knochenstruktur zu einer schnellen Schmerzfreiheit, zügiger Mobilisation und dem Erhalt der Selbstständigkeit.

Aus diesen Ergebnissen und verschiedenen anderen Studien kann also geschlossen werden, dass Teriparatid insbesondere bei Hochrisikopatienten und solchen, die bereits Frakturen erlitten haben, zu einer signifikanten Knochendichtevermehrung auf Grund der osteoanabolen Wirkung bei intermittierender täglicher Applikation über mindestens ein Jahr führt.

Die Patienten, die in diese Studie mit eingeschlossen wurden, mussten eine hohe Compliance in Bezug auf die Einnahmевorschriften aufweisen. Wie oben bereits erwähnt, kann nur die intermittierende tägliche Applikation zu einer qualitativ

hochwertigen Knochendichteverbesserung führen. Daher wurde vor Therapiebeginn bei jedem Patienten genauestens untersucht, ob eine Behandlung mit Teriparatid möglich bzw. realisierbar ist.

Die signifikante Verbesserung der Knochendichte insbesondere im Bereich der Lendenwirbelsäule unter Teriparatid-Therapie deutet darauf hin, dass die Patienten sich an die Einnahmевorschriften gehalten haben und das Medikament seine Wirkung entfalten konnte. Die diskrete Abnahme der Knochendichte bei den 3 Patienten der Gruppe 1 könnte auch auf eine mangelnde Compliance in Bezug auf die Applikationsweise des Medikaments zurückzuführen sein.

Vergleicht man die Gruppen untereinander, so ist eine deutlichere Verbesserung der Knochendichte unter Therapie bei Patienten mit Frakturen und anschließender Kyphoplastie im Vergleich zu den Patienten ohne Frakturen nicht festzustellen.

Diese Erkenntnis konnte auch von GALLAGHER et al. bestätigt werden. Sie zeigten, dass die Anzahl vorausgegangener Frakturen unabhängig vom Auftreten neuer Frakturen zu sein scheint (Gallagher 2005).

Entscheidend ist, dass die Patienten mit einem hohen Risiko für Erst- oder Folgefrakturen am meisten von der osteoanabolen Therapieform profitieren.

In Bezug auf die Knochendichte am Schenkelhals führte die Behandlung in dieser Studie zu keiner Verbesserung des T- Scores.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Teriparatid an spongiösem Knochen, wie er im Bereich der Wirbelkörper anzutreffen ist, schon während eines kurzen Therapieintervalls eine positive Wirkung zeigt, während es an der zumeist aus kortikalem Knochen aufgebauten proximale Femurregion noch keine Veränderungen bewirkt.

Es bleibt derzeit noch ungeklärt, ob eine längere Therapiedauer auch im aus kortikalen Knochen bestehenden Oberschenkelhalsbereich zu einer manifesten Knochendichtezunahme führen würde.

2004 wurde untersucht, ob eine Kombinationstherapie in Bezug auf die Zunahme der Knochenmasse sinnvoll sein könnte.

COSMAN et al. stellen diesbezüglich fest, dass die Kombination von Teriparatid mit anderen Medikamenten wie Östrogen, Calcitonin oder Bisphosphonaten im Vergleich zur Mono-Teriparatid- Therapie keinerlei Vorteile aufweist.

Einige Daten belegten sogar, dass die Kombination von PTH mit Alendronat (Bisphosphonat) oder die Vortherapie mit Alendronat zu einer Reduktion der osteoanabolen Wirkung führen kann (Cosman 2004).

Eine 2003 von BLACK et al. und 2008 von OBERMAYER- PIETSCH durchgeführte Studie widerlegte diese Theorie allerdings und zeigte, dass eine Kombination von Alendronat und PTH ebenso wie die Monotherapie mit Teriparatid zu einer signifikanten Verbesserung der Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule führen kann (Black 2003, Obermayer- Pietsch 2008).

Ebenso bewiesen ETTINGER et al., dass auch nach vorausgegangener langjähriger Therapie mit den Bisphosphonaten Alendronat und Raloxifen ein deutlicher Anstieg der Knochenmineraldichte unter Teriparatid-Therapie zu verzeichnen sein kann (Ettinger 2004).

Neben dem Vergleich der BMD und T- Scores zur Untersuchung der Knochendichteverbesserung an Lendenwirbelsäule und Schenkelhals unter osteoanaboler Therapie können auch verschiedene biochemische Laborparameter, die Auskunft über Knochenbildung- und resorption erteilen, zur Beurteilung herangezogen werden.

Knochendichtebestimmungen und BTM'S (bone turnover markers) gemeinsam können eine präzisere Aussage über das zukünftige Frakturrisiko treffen, als jeder Parameter für sich alleine (Civitelli 2009, Melton 1997).

Weiterhin sind diese beiden Methoden zur Therapieüberwachung- bzw. umstellung sowie zur Feststellung der Compliance/ Non- Compliance der Patienten nutzbar (Bonnick 2006).

Chen et al. bemerkten bereits während einer 2005 durchgeführten Studie, dass eine Beziehung zwischen einem frühen Wechsel der am Knochenumsatz beteiligten biochemischen Laborparameter und der Knochenmineraldichte unter Teriparatid-Therapie besteht. Ihre Studie zeigte, dass es eine signifikante und positive Korrelation zwischen dem Anstieg der Knochendichte und der Zunahme der am

Knochenumsatz beteiligten Parameter gibt. Die höchste Übereinstimmung konnte unter 18- monatiger Therapie mit Teriparatid (20 µm) nachgewiesen werden.

Unter allen biochemischen Markern zeigten die Anstiege des PICP (Prokollagen Typ I C-Propeptid) nach einem Monat und des PINP nach drei Monaten die höchste Korrelation mit dem Anstieg der Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule nach 18 Monaten (Chen 2005).

Auch DOBNIG et al. untersuchten 2005, ob die am Knochenumsatz beteiligten biochemischen Marker die strukturellen Veränderungen während einer anabolen Therapie widerspiegeln können. Es sollte ein Zusammenhang zwischen der Wirkung der osteoanabolen Teriparatid-Therapie und der Wandlung der biochemischen Parameter für die Knochenneubildung (Alkalische Phosphatase, PICP) und die Knochenresorption (N- Telopeptide, Desoxypyridinolin) in Serum und Urin nachgewiesen werden.

In einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden und Placebo- kontrollierten Studie wurden täglich 61 an Osteoporose erkrankte Teilnehmer entweder mit Teriparatid (20 oder 40 µg s.c.) oder einem Placebo behandelt.

Es folgten Bestimmungen oben genannter biochemischer Marker und Knochenbiopsien.

Das Ergebnis zeigte, dass nach 6 bis 12 Monaten zwar eine Veränderung der biochemischen Parameter stattgefunden hat, ein Zusammenhang mit dem strukturellen und dynamischen Knochenumsatz jedoch zu diesem Zeitpunkt nicht zu erkennen war. Die Schlussfolgerung war, dass es unter der Therapie zwar bereits frühzeitig zu einer Veränderung der biochemischen Laborparameter für die Knochenneubildung gekommen ist, eine Korrelation im Sinne einer Verbesserung der Knochenstruktur jedoch erst nach 22 Monaten Therapie zu erkennen war (Dobnig 2005).

Eine 2006 von DELMAS durchgeführte Studie befasste sich sowohl mit der Reduktion des Frakturrisikos unter Teriparatidtherapie als auch mit der Veränderung verschiedener biochemischer Laborparameter und nutzte hierzu Daten aus der Fracture Prevention Trial. Auch in dieser Studie bestätigte sich, dass die Teriparatid-Applikation zu einer signifikanten Reduktion des Frakturrisikos führt.

In Bezug auf die Veränderungen der Laborparameter wurde untersucht, ob die Höhe der Konzentrationen der am Knochenumsatz beteiligten Parameter mit der Frakturinzidenz in Verbindung steht. Das Ergebnis zeigte, dass die Patienten mit den höchsten Konzentrationen der am Knochenumsatz beteiligten Marker zwar das höchste Frakturrisiko aufwiesen, die absolute Risikoreduktion unter Teriparatid-Therapie für diese Patienten allerdings auch am größten war.

Für die Knochendichte am Schenkelhals konnte kein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf das Risiko für Wirbelkörperfrakturen nachgewiesen werden (Delmas 2006).

Betrachtet man die Ergebnisse der biochemischen Knochenformations- Parameter dieser Arbeit (alkalische Phosphatase), so erkennt man ebenfalls keine signifikanten Veränderungen unter einjähriger Teriparatid-Therapie im Vergleich zu Therapiebeginn. Eine diskrete durchschnittliche prozentuale Zunahme von 1% konnte festgestellt werden.

Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass ein Therapiezeitraum von weniger als einem Jahr für eine deutliche Zunahme der alkalischen Phosphatase im Serum nicht ausreicht.

In Bezug auf den Mittelwert ist also bereits eine Veränderung erkennbar, man spricht allerdings auf Grund der noch nicht vorhandenen Eindeutigkeit in diesem Fall von einer zufälligen, nicht von einer signifikanten Zunahme des Parameters. In dem gewählten Zeitraum ist eine positive Tendenz zu erkennen, so dass bei längerer Betrachtung des Verlaufes gegebenenfalls eine als signifikant zu bezeichnende Zunahme erreichbar ist.

Eine Untersuchung der Resorptionsparameter hat nicht stattgefunden.

Ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob es unter einjähriger Teriparatidtherapie bereits zu einem Anstieg des Vitamin D und Kalzium im Serum gekommen ist. Die Ergebnisse zeigen, dass von einer signifikanten Zunahme noch nicht gesprochen werden kann. Die diskrete Zunahme wird als zufallsbedingt gewertet. Der Therapiezeitraum ist also für einen nennenswerten Anstieg der genannten Parameter nicht ausreichend.

Eine deutlichere Veränderung der Parameter im Sinne einer Zunahme des Vitamin D im Serum könnte bei der Betrachtung über einen längeren Zeitraum zu erwarten sein.

In Bezug auf die Parathormon- Konzentration im Serum konnte kein Unterschied zwischen dem Ergebnis vor Therapiebeginn und unter Teriparatid-Therapie festgestellt werden. Die Schlussfolgerung lautet daher, dass die gewählte Behandlungsform in dem gewählten Zeitintervall keinen Einfluss auf die Parathormon-Konzentration im Serum hat.

Dieses Resultat zeigt, dass eine normwertige Konzentration des Parameters im Serum bei intermittierender Applikationsweise erhalten bleibt und das gewünschte Ergebnis, einen qualitativ hochwertigen Knochenaufbau, bringt. Eine Zunahme des PTH wäre nicht zu wünschen, da dies zu einer Veränderung im Sinne eines iatrogenen Hyperparathyreoidismus führen könnte.

Ein normwertiges PTH im Serum zusammen mit der signifikanten Erhöhung des T-Scores im Bereich der LWS (L1-L4) nach Therapie mit Teriparatid ist der gewünschte Therapieerfolg bei Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie und auch bei Hochrisikopatienten, die noch keine Frakturen erleiden mussten.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Studie sollte untersucht werden, ob bei schwer an Osteoporose erkrankten Patienten weiblichen und männlichen Geschlechts, die auf Grund pathologischer Wirbelkörperfrakturen kypho- oder vertebroplastiert wurden, durch die Applikation eines Parathormon-Analogons eine signifikante Steigerung der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Schenkelhalses erreicht werden konnte.

Das verwendete Medikament, Teriparatid (hPTH (1-34)), ist der biochemisch wirksame Anteil des Parathormons und wurde von den Patienten täglich subcutan injiziert.

Weiterhin sollte überprüft werden, ob diese Patienten im Vergleich zu Patienten, die noch keine Frakturen erlitten hatten, von dieser Therapieform deutlicher profitieren konnten.

Zur Verifizierung wurden vor Therapiebeginn und ein Jahr nach Therapie eine Knochendichtemessung mittels DEXA-Verfahren an Wirbelsäule und Schenkelhals sowie biochemische Laborparameter (alkalische Phosphatase, Kalzium, Vitamin D, Parathormon im Serum) bestimmt.

Die Ergebnisse zeigten, dass im Bereich der Lendenwirbelsäule schon nach einjähriger Therapie mit Teriparatid eine osteoanabole Wirkung erzielt werden konnte.

Bei der Betrachtung der Mittelwerte des T- Scores der LWS im Bereich L1 – L4 konnte eine Steigerung der Knochendichte um 0.64 SD bei den Patienten mit operativ-therapierten Frakturen und eine Steigerung von 0,59 SD bei Patienten ohne Frakturen verifiziert werden.

Dies entspricht einer durchschnittlichen Verbesserung der Knochendichte (T- Score) von 37,3% bei den Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kyphoplastie/Vertebroplastie und einer Zunahme von 23,9% bei den Hochrisiko-Patienten ohne Wirbelkörperfrakturen dieser Studie.

Im Bereich des Schenkelhalses ist nach dem vorgegebenen Zeitintervall bei den Patienten mit schwerer Osteoporose und Zustand nach Kypho-/Vertebroplastie noch keine signifikante Veränderung nachgewiesen worden.

Eine Abnahme der Knochendichte (T- Score) in der zumeist aus kortikalem Knochen aufgebauten proximalen Femur-Region von 5% musste verzeichnet werden.

Dieses Ergebnis kann durch die verschiedenen Knochenarten in den beiden Messregionen erklärt werden. Während im Bereich des Oberschenkelhalses vermehrt kortikaler Knochen zu finden ist, sind die Wirbelkörperstrukturen zumeist aus spongiösem Knochenmaterial aufgebaut.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine signifikante Zunahme der Knochendichte im Bereich des spongiösen Knochens und eine nur als zufällig zu wertende Veränderung im Bereich des kortikalen Knochens.

Es bleibt ungeklärt, ob eine längere Therapiedauer mit Teriparatid auch an kortikalem Knochen zu einer Knochendichtevermehrung führen wird.

Eine einjährige Therapie jedoch kann nur signifikant positive Veränderungen an spongiösem Knochen, wie er an der Wirbelsäule zu finden ist, bewirken.

Die verwendeten biochemischen Laborparameter alkalische Phosphatase, Kalzium, Vitamin D und Parathormon im Serum zeigten unter Teriparatid-Therapie über 9-12 Monate Veränderungen, die nur als zufällig bezeichnet werden dürfen.

In Bezug auf die alkalische Phosphatase könnte bei längerer Studiendauer eine signifikante Erhöhung eintreten, da bereits nach einjähriger Therapie eine positive Tendenz zu erkennen ist.

In Bezug auf das PTH im Serum ist ein unveränderter Wert das gewünschte Ergebnis, da eine deutliche Erhöhung des Parathormons zu Veränderungen im Sinne eines iatrogenen Hyperparathyreoidismus führen würde.

Man hat bereits in diversen Studien herausgearbeitet, dass nur die intermittierende Applikationsweise des Teriparatid zu Veränderungen im Sinne einer osteoanabolen Wirkweise beiträgt, während die kontinuierliche Infusion zu einer Knochendichteminderung mit vermehrter Kalziumfreisetzung führt.

Diese Studie zeigt eine signifikante Zunahme der Knochendichte an spongiösem Knochen bei nahezu unverändertem PTH und Kalzium im Serum. Man kann daher

Zusammenfassung

zusammenfassend sagen, dass das Therapieziel, eine Zunahme der Knochendichte durch die Applikation von Teriparatid in den aus spongiösem Knochen bestehenden Wirbelkörpern bei konstantem Kalzium und Parathormon im Serum erreicht wird und durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt werden kann.

6 Summary

The aim of this clinical study was to determine if the application of parathyroid hormone analogue leads to a significant increase in the bone density of the lumbar spine and femoral neck regions in male and female patients diagnosed with severe osteoporosis, who have already undergone vertebroplasty or kyphoplasty to treat pathological vertebral fractures.

Teriparatid (hPTH (1-34)), the drug used, is the biochemically effective substance in parathyroid hormone and was injected subcutaneously on a daily basis by the patients themselves.

Furthermore, it had to be determined whether there were greater benefits from this form of therapy to these patients compared to patients who had suffered no fractures.

For the purpose of verification, a DEXA scan was carried out to assess the bone densities of the spine and femoral neck, and the biochemical serum parameters were determined (alkaline phosphatase, calcium, vitamin D, parathyroid hormone) before the start of therapy and after one year of therapy.

The results after one year of therapy with teriparatid showed that an osteoanabolic effect in the lumbar spinal region had been achieved.

When the average lumbar spine (L1 - L4) T-scores were examined, an increase in bone density of 0.64 SD in the case of patients with surgically-treated fractures and an increase of 0.59 SD in the case of patients without fractures could be verified.

This is an average improvement in bone density (T-score) of 37.3% for patients with severe osteoporosis and status post kyphoplasty/vertebroplasty and an increase of 23.9% for high-risk patients without spinal fractures who took part in this clinical study.

In the femoral neck region, there was no evidence of significant change in the case of patients with severe osteoporosis and status post kyphoplasty/vertebroplasty after the given time interval.

A decrease in bone density (T-score) of 5% in the proximal femoral region, which is predominantly cortical bone, was evident.

This is due to the different types of bone in the two regions used for measurement.

There is a large amount of cortical bone in the femoral neck region, whereas the vertebral structure is made up mainly of spongy bone tissue.

The results of this study show a significant increase in bone density in spongy bone regions, and a change in the cortical bone region that can only be evaluated as random.

It remains to be seen whether a longer period of therapy with teriparatid would also lead to an increase in cortical bone density.

It can be stated, however, that a one-year therapy only results in significant and positive changes to spongy bone, as found in the spine.

Changes to the biochemical laboratory serum parameters alkaline phosphatase, calcium, vitamin D and parathyroid hormone during treatment with teriparatid over a period of 9-12 months should be evaluated as random.

In the case of alkaline phosphatase, a significant increase could occur if the study was to continue over a longer period of time because a positive trend could already be seen after one year of therapy.

In the case of serum PTH, an unchanged value is welcome because a noticeable increase in parathyroid hormone would result in changes that could lead to iatrogenic hyperparathyroidism.

It has already been shown in other studies that only the intermittent application of teriparatid leads to an osteoanabolic effect, whereas continuous infusion leads to a decrease in bone density and an increase in calcium release.

This clinical study shows a significant increase in the bone density of spongy bone tissue with practically no change to serum PTH and calcium. To summarize, it can be said that the aim of the therapy, an increase in bone density in the vertebrae's spongy bone by application of teriparatid with constant levels of serum calcium and parathyroid hormone, was achieved and subsequently confirmed by the results of this study.

7 Literaturverzeichnis

1. Alexandersen P, Riis BJ Christiansen C.:

Monofluorophosphate combined with hormone replacement therapy induces a synergistic effect on bone mass by dissociating bone formation and resorption in postmenopausal women: a randomized study.

J Clin Endocrinol Metab. 1999 Sep;84(9):3013-20.

2. Amling M, Delling G.:

Cell biology of osteoclasts and molecular mechanisms of bone resorption.

Pathologe. 1996 Sep;17(5):358-67.

3. Amstutz HC, Sissons H. A.:

The structure of the vertebral spongiosa.

Adler: C.P. J Bone Joint Surg Br. 1969 Aug;51(3):540-50.

4. Arnott HJ, Pautard FGE (. 1967):

Osteoblast function and fine structure.

Israel J. Med Sci 3: 657-670.

5. Baron R.:

Molecular mechanisms of bone resorption by the osteoclast.

1: Anat Rec. 1989 Jun;224(2):317-24

6. Bartl R.:

Treatment of osteoporosis according to the "European Guidance 2008". Fracture-oriented-economical-cost-effective.

Internist (Berl). 2008 Sep;49(9):1126-36

7. Blahos J.:

Treatment and prevention of osteoporosis.

Wien Med Wochenschr. 2007;157(23-24):589-92

8. Body JJ.:

Update on treatment of postmenopausal osteoporosis.

1: Rev Med Brux. 2008 Sep;29(4):301-9

9. Bonjour J-P, Burckhardt P. Dambacher M. Kraenzlin ME Wimpfheimer C.:

Epidemiologie der Osteoporose.

Schweiz Med Wochenschr 1997;127:659-667

9. Bonnick SL, Shulman L.:

Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both.

1: Am J Med. 2006 Apr;119(4 Suppl 1):S25-31.

10. Brown EM, Pollak M. Seidman CE Seidman JG Chou YH Riccardi D. Hebert SC:

Calcium-ion-sensing cell-surface receptors.

1: N Engl J Med. 1995 Jul 27;333(4):234-40

11. Bartl R.:

Osteoporose- Prävention, Diagnose, Therapie.

2001, Thieme Verlag

13. Bilezikian JP, Kurland E. S.:

Therapy of male osteoporosis with parathyroid hormone.

Calcif Tissue Int. 2001 Oct;69(4):248-51

14 Bilezikian JP.:

Combination anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: opening the anabolic window.

Curr Osteoporos Rep. 2008 Mar;6(1):24-30

15. Black DM, Greenspan SL Ensrud KE Palermo L. McGowan JA Lang TF Garnero P. Bouxsein ML Bilezikian JP Rosen CJ; PaTH Study Investigators.:

The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis.

1: N Engl J Med. 2003 Sep 25;349(13):1207-15. Epub 2003 Sep 20

16. Blick SK, Dhillon S. Keam SJ:

Teriparatide: a review of its use in osteoporosis.

Drugs. 2008;68(18):2709-37

17. Bonewald LF.:

Osteocytes as dynamic multifunctional cells.

1: Ann N Y Acad Sci. 2007 Nov;1116:281-90. Epub 2007 Jul 23

18. Brixen KT, Christensen PM Ejersted C. Langdahl BL:

Teriparatide (biosynthetic human parathyroid hormone 1-34): a new paradigm in the treatment of osteoporosis.

Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2004 Jun;94(6):260-70

19. Cauley JA, Seeley DG Ensrud K. Ettinger B. Black D. Cummings, SR:

Estrogen replacement therapy and fractures in older women.

Study of Osteoporotic Fractures Research Group.

1: Ann Intern Med. 1995 Jan 1;122(1):9-16

20. Chapurlat R.:

Epidemiology of osteoporosis.

1: J Soc Biol. 2008;202(4):251-5. Epub 2008 Dec 19

21. Chen P, Miller PD Delmas PD Misurski DA Krege JH:

Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis.

1: J Bone Miner Res. 2006 Nov;21(11):1785-90

22. Civitelli R, Armamento-Villareal R. Napoli N.:

Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice

Osteoporos Int. 2009 Feb 4. [Epub ahead of print].

23. Cole ZA, Dennison EM Cooper C.:

Osteoporosis epidemiology update.

1: Curr Rheumatol Rep. 2008 Apr;10(2):92-6

24. Colnot C.:

Skeletal Cell Fate Decisions Within Periosteum and Bone Marrow During Bone Regeneration.

1: J Bone Miner Res. 2008 Oct 10. Epub ahead of print

25. Consensus development conference 1993:

Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis.

1: Am J Med. 1993 Jun;94(6):646-50

26. Cooper C.:

Epidemiology of osteoporosis.

1: Osteoporos Int. 1999;9 Suppl 2:S2-8

27. Cummings SR, Nevitt MC Browner WS Stone K. Fox KM Ensrud KE Cauley J. Black D. Vogt TM:

Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group.

1: N Engl J Med. 1995 Mar 23;332(12):767-73

28. C.P. Adler:

Knochenkrankheiten- Diagnostik makroskopischer, histologischer und radiologischer Strukturveränderungen des Skeletts.

2. Auflage, 1998 Kapitel 1+2

29. Camacho PM, Lopez N. A.:

Use of biochemical markers of bone turnover in the management of postmenopausal osteoporosis.

Clin Chem Lab Med. 2008;46(10):1345-57

30. Carter DR, Beaupré GS Giori NJ Helms JA:

Mechanobiology of skeletal regeneration.

Clin Orthop Relat Res. 1998 Oct;(355 Suppl):S.41-55

31. Carter DR, Orr T. E.:

Skeletal development and bone functional adaptation.

J Bone Miner Res. 1992 Dec;7 Suppl 2:S389-95

32. Chavassieux PM, Arlot ME Reda C. Wei L. Yates AJ Meunier PJ:

Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis.

1: J Clin Invest. 1997 Sep 15;100(6):1475-80

33. Chen P, Satterwhite JH Licata AA Lewiecki EM Sipos AA Misurski DM Wagman RB:

Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis.

J Bone Miner Res. 2005 Jun;20(6):962-70. Epub 2005 Jan 18

34. Chevalley T, Rizzoli R.:

Bone and hormones. Effects of parathyroid hormone on the bone.

Presse Med. 1999 Mar 13;28(10):547-53

35. Christenson RH.:

Biochemical markers of bone metabolism: an overview.

Clin Biochem. 1997 Dec;30(8):573-93

36. Compston JE.:

Skeletal actions of intermittent parathyroid hormone: effects on bone remodelling and structure.

Bone. 2007 Jun;40(6):1447-52. Epub 2006 Oct 12

37. Cosman F, Lindsay R.:

Therapeutic potential of parathyroid hormone.

1: Curr Osteoporos Rep. 2004 Mar;2(1):5-11

38. Cosman F, Nieves J. Woelfert L. Formica C. Gordon S. Shen V. Lindsay R.:

Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal.

1: J Bone Miner Res. 2001 May;16(5):925-31

39. Cosman F.:

Parathyroid hormone treatment for osteoporosis.

1: Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008 Dec;15(6):495-501

40. Delling, G.:

Pathomorphologie der Osteoporose.

G.Thieme- Verlag, Stuttgart, New York 1992

41. Delmas PD, Licata AA Reginster JY Crans GG Chen P. Misurski DA Wagman RB Mitlak BH:

Fracture risk reduction during treatment with teriparatide is independent of pretreatment bone turnover.

Bone. 2006 Aug;39(2):237-43. Epub 2006 Mar 24

42. Delmas PD.:

Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease.

Endocrinol Metab Clin North Am. 1990 Mar;19(1):1-18

43. Dempster DW, Cosman F. Kurland ES Zhou H. Nieves J. Woelfert L. Shane E. Plavetić K. Müller R. Bilezikian J. Lindsay R.:

Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study.

J Bone Miner Res. 2001 Oct;16(10):1846-53

44. Dennison E, Cole Z. Cooper C.:

Diagnosis and epidemiology of osteoporosis.

1: Curr Opin Rheumatol. 2005 Jul;17(4):456-61

**45. Dobnig H, Sipos A. Jiang Y. Fahrleitner-Pammer A. Ste-Marie LG
Gallagher JC Pavo I. Wang J. Eriksen EF:**

Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy.

1: J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jul;90(7):3970-7. Epub 2005 Apr 19

46. Dobnig H, Turner R. T.:

The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats.

Endocrinology. 1997 Nov;138(11):4607-12

47. Dobnig H, Turner R. T.:

Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells.

1: Endocrinology. 1995 Aug;136(8):3632-8

48. Drake MT, Clarke BL Khosla S.:

Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice.

1: Mayo Clin Proc. 2008 Sep;83(9):1032-45

**49. Eastell R, Nickelsen T. Marin F. Barker C. Hadji P. Farrerons J. Audran M.
Boonen S. Brixen K. Melo Gomes J. Obermayer-Pietsch B. Avramidis A.
Sigurdsson G. Glüer CC:**

Sequential Treatment of Severe Postmenopausal Osteoporosis Following Teriparatide: Final Results of the Randomized, Controlled European Study of

Forsteo (EUROFORS): Trial registration: clinicaltrials.gov identifier NCT00191425
(Trial registration date: 12 September 2005).

J Bone Miner Res. 2008 Dec 2

50. Eastell R, Robins SP Colwell T. Assiri AM Riggs BL Russell RG:

Evaluation of bone turnover in type I osteoporosis using biochemical markers specific for both bone formation and bone resorption.

Osteoporos Int. 1993 Sep;3(5):255-60

51. Ettinger B, San Martin J. Crans G. Pavo I.:

Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate.

J Bone Miner Res. 2004 May;19(5):745-51. Epub 2004 Jan 19

52. Ettinger, B.; Black, D. M.; Mitlack, B. H. et al (. 1999):

Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal woman with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3- year randomised clinical trial.

Jama; 282; 637- 645

53. Eyre DR.:

Bone biomarkers as tools in osteoporosis management.

Spine. 1997 Dec 15;22(24 Suppl):17S-24S.

54. Fogelman I, Fordham JN Fraser WD Spector TD Christiansen C. Morris SA Fox J.:

Parathyroid hormone(1-84) treatment of postmenopausal women with low bone mass receiving hormone replacement therapy.

Calcif Tissue Int. 2008 Aug;83(2):85-92. Epub 2008 Jul 15

55. Frayssinet P, Guichet J. M.:

Cellular aspects of bone regeneration: role of bone marrow periostium].

1: Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 2004 Dec;90(8):765-70

56. Frost HM:

The role of changes in mechanical usage set points in the pathogenesis of osteoporosis.

J Bone Miner Res. 7: 1992

57. Gallagher JC, Genant HK Crans GG Vargas SJ Krege JH:

Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures.

1: J Clin Endocrinol Metab. 2005 Mar;90(3):1583-7. Epub 2004 Dec 21

58. Gallagher JC.:

Role of estrogens in the management of postmenopausal bone loss.

1: Rheum Dis Clin North Am. 2001 Feb;27(1):143-62

59. Girotra M, Rubin MR Bilezikian JP:

Anabolic skeletal therapy for osteoporosis.

1: Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006 Aug;50(4):745-54

60. Garnero P, Delmas P. D.:

New developments in biochemical markers for osteoporosis.

1: Calcif Tissue Int. 1996;59 Suppl 1:S.2-9

61. Garnero P, Sornay-Rendu E. Chapuy MC Delmas PD:

Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis.

J Bone Miner Res. 1996 Mar;11(3):337-49

62. Garnero P.:

Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring.

1: Mol Diagn Ther. 2008;12(3):157-70.

63. Genant, HK, Glüer, CC, Faulkner, KG, Majumdar, S, Harris, ST, Engelke, K, Hagiwaea, S, van Kuijk, C:

Acronyms in bone densitometry.

J Bone Miner Res 1992 Oct;7(10):1239

- 64. Genant HK, Cooper C. Poor G. Reid I. Ehrlich G. Kanis J. Nordin BE Barrett-Connor E. Black D. Bonjour JP Dawson-Hughes B. Delmas PD Dequeker J. Ragi Eis S. Gennari C. Johnell O. Johnston CC Jr Lau EM Liberman UA Lindsay R. Martin TJ Masri B. Mautalen CA Meunier PJ Khaltsev N. et al:**

Interim report and recommendations of the World Health Organisation Task Force for osteoporosis.

Osteoporos Int. 1999;10(4):259-64

- 65. Genant HK, Halse J. Briney WG Xie L. Glass EV Krege JH:**

The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis.

Curr Med Res Opin. 2005 Jul;21(7):1027-34

- 66. Greenspan, S, Field- Munves, E, Tonino, R, Smith, M, Petruschke, R, Wang, L, Yates, J, de Papp, AE, Palmisano, J:**

Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.

Mayo Clin Proc 2002 Oct;77(10):1044-52

- 67. Hakeda Y, Kumegawa M.:**

Osteoclasts in bone metabolism

1: Kaibogaku Zasshi. 1991 Aug;66(4):215-25

- 68. Hadji, P. Bock K. Wüster C. et al:**

Osteodensitometrie : Quo vadis? Möglichkeiten und Grenzen der modernen Osteoporosediagnostik.

Reproduktionsmedizin; 17; 261- 270

- 69. Hadji, P. Stracke H.:**

Osteoporosediagnostik I.

2001, Regionaler Expertenkreis Osteoporose Hessen

70. Haguenaue D, Welch V. Shea B. Tugwell P. Adachi JD Wells G.:

Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis.

1: Osteoporos Int. 2000;11(9):727-38

71. Heaney RP, Weaver C. M.:

Newer perspectives on calcium nutrition and bone quality.

1: J Am Coll Nutr. 2005 Dec;24(6 Suppl):574S-81S

72. Heaney RP, Weaver C. M.:

Calcium and vitamin D.

1: Endocrinol Metab Clin North Am. 2003 Mar;32(1):181-94

73. Hierholzer, J et al.:

Die perkutane Vertebroplastie

Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 673-676 - Georg Thieme Verlag Stuttgart

74. Hodsman AB, Fraher LJ Watson PH Ostbye T. Stitt LW Adachi JD Taves DH Drost D.:

A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis.

J Clin Endocrinol Metab. 1997 Feb;82(2):620-8

75. Ikeda K.:

Osteocytes in the pathogenesis of osteoporosis.

1: Geriatr Gerontol Int. 2008 Dec;8(4):213-7

76. Ito, M.:

Parathyroid and bone. Effect of parathyroid hormone on bone quality.

Clin Calcium. 2007 Dec;17(12):1858-64

77. Jaworski ZF.:

Coupling of bone formation to bone resorption:

A broader view.

1: Calcif Tissue Int. 1984 Sep;36(5):531-5

78. Jilka RL.:

Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH.

Bone. 2007 Jun;40(6):1434-46. Epub 2007 Apr 6

79. Kanis JA, Glüer C. C.:

An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry.

Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation.

1: Osteoporos Int. 2000;11(3):192-202

80. Koh LK, Ng D. C.:

Osteoporosis risk factor assessment and bone densitometry--current status and future trends.

1: Ann Acad Med Singapore. 2002 Jan;31(1):37-42

81. K.J. Moll, M. Moll:

Anatomie.

17. Auflage, Urban und Fischer, München. Jena.2002

82. Kalender WA, Felsenberg D. Louis O. Lopez P. Klotz E. Osteaux M. Fraga J.:

Reference values for trabecular and cortical vertebral bone density in single and dual-energy quantitative computed tomography.

Eur J Radiol. 1989 May;9(2):75-80

83. Kanis JA:

Osteoporosis.

Blackwell Science, Oxford 1994

- 84. Kanis JA, Melton LJ 3rd Christiansen C. Johnston CC Khaltsev N.:**
The diagnosis of osteoporosis.
1: J Bone Miner Res. 1994 Aug;9(8):1137-41
- 85. Katagiri T, Takahashi N.:**
Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation.
1: Oral Dis. 2002 May;8(3):147-59
- 86. Kaufman JM, Goemaere S.:**
Osteoporosis in men.
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct;22(5):787-812
- 87. Kousteni S, Bilezikian J. P.:**
The cell biology of parathyroid hormone in osteoblasts.
Curr Osteoporos Rep. 2008 Jun;6(2):72-6
- 88. Kummer B.:**
Mechanical stress and functional adaptation of bones.
In: 1: Verh Anat Ges. 1978;(72):21-45
- 89. Kummer B.:**
Basics of Pauwels' theory of the functional adaptation of bones.
Orthopade. 1995 Sep;24(5):387-93
- 90. Le Briot K, Cortet B. Trémollières F. Sutter B. Thomas T. Roux C. Audran M. Pour Comité Scientifique Grio:**
Male osteoporosis: Diagnosis and fracture risk evaluation.
1: Joint Bone Spine. 2009 Jan 26
- 91. Leidig G, Minne HW Sauer P. Wüster C. Wüster J. Lojen M. Raue F. Ziegler R.:**
A study of complaints and their relation to vertebral destruction in patients with osteoporosis.

1: Bone Miner. 1990 Mar;8(3):217-29

- 92. Lindsay R, Nieves J. Formica C. Henneman E. Woelfert L. Shen V. Dempster D. Cosman F.:**

Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis.

1: Lancet. 1997 Aug 23;350(9077):550-5

- 93. Lindsay R, Silverman SL Cooper C. Hanley DA Barton I. Broy SB Licata A. Benhamou L. Geusens P. Flowers K. Stracke H. Seeman E.:**

Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture.

JAMA. 2001 Jan 17;285(3):320-3

- 94. Lippuner K.:**

Medical treatment of vertebral osteoporosis.

1: Eur Spine J. 2003 Oct;12 Suppl 2:S132-41. Epub 2003 Sep 17

- 95. Lotinun S, Sibonga JD Turner RT:**

Differential effects of intermittent and continuous administration of parathyroid hormone on bone histomorphometry and gene expression.

Endocrine. 2002 Feb;17(1):29-36.

- 96. Marks, S. C. Odgren I. R. 2002:**

Structure and development of the skeleton.

Bilezikian, J.P.; Raiz, L.G.; Radan, G.A.: Principles of bone biology. Second edition. Volume 1, Academic Press ; S. 3-16.

- 97. Miller PD.:**

Anti-resorptives in the management of osteoporosis.

1: Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct;22(5):849-68

- 98. Morgan, S. L. 2001:**

Calcium and vitamin D in osteoporosis.

Rheum Dis Clin North Am 27 (1); 101- 130

99. Martin TJ, Seeman E.:

Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility.

1: Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct;22(5):701-22

100. Matsuo K, Irie N.:

Osteoclast-osteoblast communication.

1: Arch Biochem Biophys. 2008 May 15;473(2):201-9. Epub 2008 Mar 29

101. Melton LJ 3rd, Khosla S. Atkinson EJ O'Fallon WM Riggs BL:

Relationship of bone turnover to bone density and fractures.

1: J Bone Miner Res. 1997 Jul;12(7):1083-91

102. Miyakoshi N.:

Effects of parathyroid hormone on cancellous bone mass and structure in osteoporosis.

Curr Pharm Des. 2004;10(21):2615-27

103. Mundy GR:

Osteoporosis, Diagnosis and management

Martin Dunitz, Ltd 1998

104. Nelson HD, Humphrey LL Nygren P. Teutsch SM Allan JD:

Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review.

1: JAMA. 2002 Aug 21;288(7):872-81

105. Nissenson, P. A. (. 2001):

Parathyroid Hormone and parathyroid- Hormone- related Protein.

Marcus, R; Feldmann, D, Kelsey, J: Osteoporosis. Second Edition. Volume 1, Academic Press, S. 93- 108

**106. Neer RM, Arnaud CD Zanchetta JR Prince R. Gaich GA Reginster JY
Hodsman AB Eriksen EF Ish-Shalom S. Genant HK Wang O. Mitlak BH:**

Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis.

1: N Engl J Med. 2001 May 10;344(19):1434-41

- 107. Obermayer-Pietsch BM, Marin F. McCloskey EV Hadji P. Farrerons J. Boonen S. Audran M. Barker C. Anastasilakis AD Fraser WD Nickelsen T.; EUROFORS Investigators.:**

Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment.

J Bone Miner Res. 2008 Oct;23(10):1591-600

- 108. NIH Consens Statement**

Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy.

1: NIH Consens Statement. 2000 Mar 27-29;17(1):1-45

- 109. Pacifici R, Brown C. Puscheck E. Friedrich E. Slatopolsky E. Maggio D. McCracken R. Avioli LV:**

Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells.

Proc Natl Acad Sci U S A. 1991 Jun 15;88(12):5134-8

- 110. Papapoulos SE.:**

Bisphosphonates: how do they work.

1: Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct;22(5):831-47

- 111. PD Dr. med. habil. W. P. Bieger, München und Dr. med O. Wetlitzky :**

Parathormon

- 112. Peppler WW, Mazess R. B.:**

Total body bone mineral and lean body mass by dual-photon absorptiometry. I. Theory and measurement procedure.

Calcif Tissue Int. 1981;33(4):353-9

- 113. Platzer, W.:**

Bewegungsapparat.

7. Auflage, Thieme- Verlag 1999

114. Rahn BA, Drenckhahn D, Benninghoff: Anatomie:

Knochengewebe, Knochenumbau.

Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1994

115. Rachidi M, Breban S. Benhamou CL:

The challenges of the bone micro-architecture

1: J Soc Biol. 2008;202(4):265-73. Epub 2008 Dec 19

116. Reginster JY, Felsenberg D. Pavo I. Stepan J. Payer J. Resch H. Glüer CC Mühlenbacher D. Quail D. Schmitt H. Nickelsen T.:

Effect of raloxifene combined with monofluorophosphate as compared with monofluorophosphate alone in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, controlled trial.

1: Osteoporos Int. 2003 Sep;14(9):741-9. Epub 2003 Jun 19

117. Reid DM.:

Once-monthly dosing: an effective step forward.

1: Bone. 2006 Apr;38(4 Suppl 1):S18-22. Epub 2006 Mar 13

118. Reid IR, Cundy T. Grey AB Horne A. Clearwater J. Ames R. Orr-Walker BJ Wu F. Evans MC Gamble GD King A.:

Addition of monofluorophosphate to estrogen therapy in postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial.

1: J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jul;92(7):2446-52. Epub 2007 Apr 17

119. Richard, D. Harris S. A. Turner R. et al 2002:

Estrogenes and Progestins.

Bilezikian, J.P.; Raiz, L.G.; Radan, G.A.: Principles of bone biology. Second edition. Volume 1, Academic Press

120. Riggs, B. L. Melton L. J.:

The prevention and treatment of osteoporosis.

N Engl J Med ; 327; 620-627

- 121. Rizzoli R, Greenspan SL Bone G. 3rd Schnitzer TJ Watts NB Adami S. Foldes AJ Roux C. Levine MA Uebelhart B. Santora AC 2nd Kaur A. Peverly CA Orloff JJ; Alendronate Once-Weekly Study Group.:**

Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis.

In: 1: J Bone Miner Res. 2002 Nov;17(11):1988-96

- 122. Rodan GA, Fleisch H. A.:**

Bisphosphonates: mechanisms of action.

1: J Clin Invest. 1996 Jun 15;97(12):2692-6

- 123. Recker RR, Davies KM Hinders SM Heaney RP Stegman MR Kimmel DB:**

Bone gain in young adult women.

1: JAMA. 1992 Nov 4;268(17):2403-8

- 124. Reeve J, Meunier PJ Parsons JA Bernat M. Bijvoet OL Courpron P. Edouard C. Kleenerman L. Neer RM Renier JC Slovik D. Vismans FJ Potts JT, JR.:**

Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial.

Br Med J. 1980 Jun 7;280(6228):1340

- 125. Ringe J.D.:**

Osteoporose- Pathogenese, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten.

De Gruyter 1991.

- 126. Rubin MR, Bilezikian J. P.:**

The potential of parathyroid hormone as a therapy for osteoporosis.

1: Int J Fertil Womens Med. 2002 May-Jun;47(3):103-15

- 127. Russell RG, Xia Z. Dunford JE Oppermann U. Kwaasi A. Hulley PA Kavanagh KL Triffitt JT Lundy MW Phipps RJ Barnett BL Coxon FP Rogers MJ Watts NB Ebetino FH:**

Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy.

Ann N Y Acad Sci. 2007 Nov;1117:209-57

- 128. Scheidt-Nave, C.; Baum, E.; Dören, M. et al:**

DVO- Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen.

Osteolog.; 12 63- 91, 2003

- 129. Seibel, M.J.; Woitge, H.W.:**

Biochemical Markers of bone metabolism- update 1999

Part 1: Basic Principles. Clin Lab; 45; 237- 256, (1999)

- 130. Shedid D, Togawa D. Lieberman IH:**

Kyphoplasty: vertebral augmentation for compression fractures.

1: Clin Geriatr Med. 2006 Aug;22(3):535-44

- 131. Silverman SL.:**

Calcitonin.

1: Rheum Dis Clin North Am. 2001 Feb;27(1):187-96

- 132. Silverman SL.:**

Calcitonin.

1: Endocrinol Metab Clin North Am. 2003 Mar;32(1):273-84

- 133. Stroup J, Kane MP Abu-Baker AM:**

Teriparatide in the treatment of osteoporosis.

1: Am J Health Syst Pharm. 2008 Mar 15;65(6):532-9

- 134. Sugimoto T.:**

Progress in the treatment of osteoporosis

1: Rinsho Byori. 2008 Oct;56(10):887-93

135. Stracke H, Schatz C. Pralle H. Ullmann J. Schatz H.:

Osteocalcin, a marker in diseases with elevated bone metabolism].

1: Dtsch Med Wochenschr. 1985 Sep 20;110(38):1442-6

136. Stracke H, Schulz A. Weber U. Ullmann J. Schatz H.:

Osteocalcin and bone histology in osteoporosis.

Klin Wochenschr. 1987 Nov 16;65(22):1095-100

137. Tam CS, Heersche, JN, Murray TM, Parsons JA:

Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration.

Endocrinology 1982 Feb;110(2):506-12

138. Teichmann J, Mann ST Stracke H. Lange U. Hardt PD Bretzel RG Klör HU:

Parathormone levels and Vitamin D metabolism in female patients with various grades of fecal elastase 1 deficiency.

Eur J Med Res. 2008 Dec 3;13(12):563-7

139. Trautner K.:

Influence of food on relative bioavailability of fluoride in man from Na₂FPO₃-containing tablets for the treatment of osteoporosis.

1: Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1989 May;27(5):242-9

140. Trevisani VF, Riera R., Imoto AM, Saconato H., Atallah AN:

Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: Systematic review.

Department of Neurosurgery, Uijongbu St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Uijongbu, Korea

141. Uehlinger, E.:

Strukturwandlungen des Skeletts im Ablauf des Lebens, bei Über- und Unterbelastung und bei metabolischen Erkrankungen.

Nova Acta Leopoldina 35: 217-237

142. van Straalen JP, Sanders E. Prummel MF Sanders GT:

Bone-alkaline phosphatase as indicator of bone formation.

Clin Chim Acta. 1991 Sep 14;201(1-2):27-33.

143. Vasikaran SD.:

Utility of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in management of osteoporosis.

Crit Rev Clin Lab Sci. 2008;45(2):221-58

144. Vestergaard P, Jorgensen NR Schwarz P. Mosekilde L.:

Effects of treatment with fluoride on bone mineral density and fracture risk--a meta-analysis.

1: Osteoporos Int. 2008 Mar;19(3):257-68. Epub 2007 Aug 15

145. Vogel T, Bitterling H. Dobler T. Bartl R. Pfeifer KJ Mutschler W.:

Contemporary diagnostics and therapy of osteoporosis.

1: Zentralbl Chir. 2006 Oct;131(5):401-6

146. Wada S, Fukawa T. Kamiya S.:

Parathyroid and bone. Evidence and perspective of parathyroid therapy for patients with osteoporosis

Clin Calcium. 2007 Dec;17(12):1888-94

147. Watts NB, Miller PD Kohlmeier LA Sebba A. Chen P. Wong M. Krohn K.:

Vertebral Fracture Risk is Reduced in Women Who Lose Femoral Neck Bone Mineral Density with Teriparatide Treatment.

1: J Bone Miner Res. 2008 Dec 29

148. W. Pollähne¹ und H.W. Minne¹:

Epidemiologie, Diagnostik und klinisches Bild der Osteoporose.

Bundesgesundheitsbl.-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz; 44; 32-36

149. Walker J.:

Osteoporosis: pathogenesis, diagnosis and management.

150. WHO 1994:

Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group.

World Health Organisation Technical Report Series 843:1- 129

151. Ziegler R:

Der Knochen und seine Erkrankungen- Der Dialog zwischen Osteoblasten und Osteoklasten.

Dtsch Med Wochenschr 120: 571- 572, 1995

Internetquellen:

Quellen:

Prof.Dr.Hans-JürgenPesch:

http://www.gesundheit.de/fileadmin/bilder_import/themen/special/sonstige/osteoporotischer_knochen.jpg

21.08.2009, 15.40 Uhr

Faculty of science

<http://www.unifr.ch7anatomy/elearningfree/allemand/bindegewebe/>

22.08.2009, 16.00 Uhr

Gelenklinik Dr. Baum:

<http://www.gelenk-klinik.de/osteoporose.html>

21.08.2009, 15:40 Uhr

http://www.unifr.ch/anatomy/elearningfree/allemand/stuetzgewebe/knochenumbau/popup_knochenumbau/bonemass.php

02.10.08, 14:15 Uhr

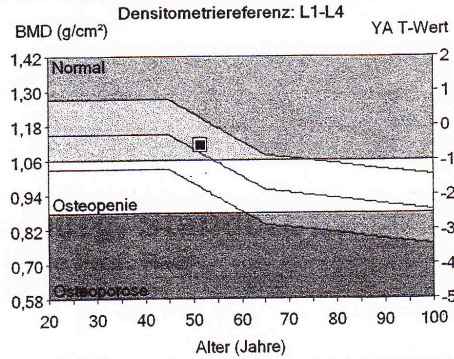
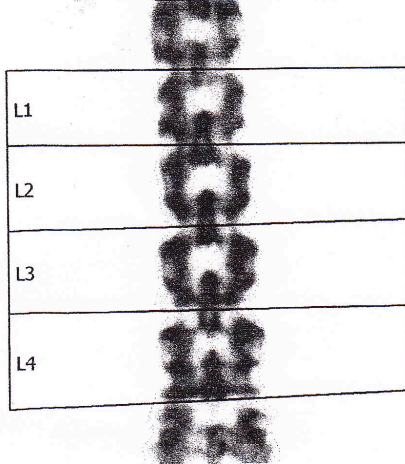
Uniklinikum Giessen und Marburg, Standort Giessen

Diagnostische Radiologie Prof. Rau

Rodthohl 6

Patient:		Patientenkennung:	
Geburtsdatum:	51,8 Jahre	Verantwortlicher Arzt:	Stracke
Größe / Gewicht:	153,0 cm 57,0 kg	Gemessen:	01.09.2009 10:39:36 (11,20)
Geschl. / Ethn.:	Weiblich Weiß	Analysiert:	01.09.2009 10:41:44 (11,20)

AP-Wirbelsäule Knochendichte



Bereich	¹ BMD (g/cm ²)	² Junge Erw. (%)	T-Wert	³ Altersvergl. (%)	Z-Wert
L1	1,047	93	-0,7	101	0,1
L2	1,084	90	-1,0	98	-0,2
L3	1,155	96	-0,4	105	0,4
L4	1,138	95	-0,5	103	0,3
L1-L2	1,067	92	-0,8	100	0,0
L1-L3	1,099	94	-0,6	102	0,2
L1-L4	1,111	94	-0,6	103	0,2
L2-L3	1,121	93	-0,7	102	0,1
L2-L4	1,127	94	-0,6	102	0,2
L3-L4	1,146	95	-0,5	104	0,4

Kommentare:

Bild nicht für Diagnosezwecke

Gedruckt: 01.09.2009 10:41:57 (11,20) 76:1,50:22,24:27,0 0,00:9,30 0,60x1,05
19,2:%Fett=24,0%
0,00:0,00 0,00:0,00
Dateiname: ufaapk6g94.dfx
Scanmodus: Standard 42,0 µGy

- 1 - Laut Statistik sind 68% der Folge-Scans im Bereich von 1SA ($\pm 0,010$ g/cm² für AP-Wirbelsäule L1-L4)
- 2 - Deutschland (Alter 20-40) AP-Wirbelsäule Referenzbevölkerung (v110)
- 3 - Übereinstimmung nach Alter, Gewicht (Frauen 25-100 kg), Ethnische
- 11 - Definition der Weltgesundheitsorganisation für Osteoporose und Osteopenie bei weißen Frauen: Normal = T-Wert bei oder über -1,0 SD; Osteopenie = T-Wert zwischen -1,0 und -2,5 SD; Osteoporose = T-Wert bei oder unter -2,5 SD; (WHO-Definitionen gelten nur bei Verwendung einer Referenzdatenbank mit gesunden jungen weißen Frauen zur Bestimmung der T-Werte.)



GE Healthcare

Lunar Prodigy Primo
PR+301000

Uniklinikum Giessen und Marburg, Standort Giessen

Diagnostische Radiologie Prof. Rau

Rodthohl 6

Patient:		Patientenkennung:	
Geburtsdatum:		Verantwortlicher Arzt:	Stracke
Größe / Gewicht:	153,0 cm 57,0 kg	Gemessen:	01.09.2009 10:36:56 (11,20)
Geschl. / Ethn.:	Weiblich Weiß	Analysiert:	01.09.2009 10:40:45 (11,20)

DualFemur Knochendichte

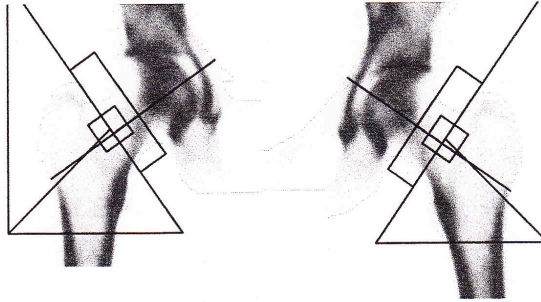
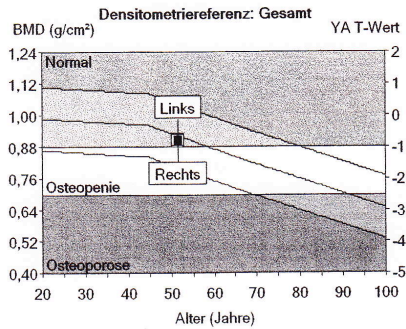
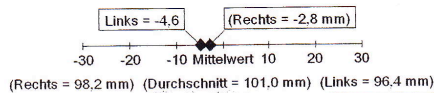


Bild nicht für Diagnosezwecke



Bereich	BMD ¹ (g/cm ³)	Junge Erw. (%)	T-Wert ^{2,7}	Altersvergl. (%)	Z-Wert ³
Hals					
Links	0,872	89	-0,9	99	0,0
Rechts	0,898	92	-0,7	102	0,2
Mittelwert	0,885	90	-0,8	101	0,1
Differenz	0,026	3	0,2	3	0,2
Gesamt					
Links	0,908	91	-0,8	99	-0,1
Rechts	0,902	90	-0,8	98	-0,1
Mittelwert	0,905	90	-0,8	98	-0,1
Differenz	0,005	1	0,0	1	0,0

Hüftachsenlängen-Vergleich (mm)



Kommentare:

- 1 - Laut Statistik sind 68% der Folge-Scans im Bereich von 1SA ($\pm 0,010$ g/cm³ für DualFemur Gesamt Mittelwert)
- 2 - Deutschland (Alter 20-40) Femur Referenzbevölkerung (v110)
- 3 - Übereinstimmung nach Alter, Gewicht (Frauen 25-100 kg), Ethnische
- 7 - DualFemur Gesamt Mittelwert T-Wert-Differenz beträgt 0,0. Asymmetrie beträgt Keine.
- 11 - Definition der Weltgesundheitsorganisation für Osteoporose und Osteopenie bei weißen Frauen: Normal = T-Wert bei oder über -1,0 SD; Osteopenie = T-Wert zwischen -1,0 und -2,5 SD; Osteoporose = T-Wert bei oder unter -2,5 SD; (WHO-Definitionen gelten nur bei Verwendung einer Referenzdatenbank mit gesunden jungen weißen Frauen zur Bestimmung der T-Werte.)

Gedruckt: 01.09.2009 10:41:59 (11,20); Dateiname: ufaapk6g94.dfx; Rechter Femur; 16,5;%Fett=32,4%; Halswinkel (deg)= 55; Scanmodus: Standard 42,0 µGy; Linker Femur; 16,4;%Fett=33,7%; Halswinkel (deg)= 55; Scanmodus: Standard 42,0 µGy



GE Healthcare

Lunar Prodigy Primo
PR+301000

Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. Hilmar Stracke für die stets freundliche Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit.

Herr Prof. Dr. Stracke war zu jeder Zeit ein hervorragender Betreuer, der mir mit Kompetenz und Hilfsbereitschaft zur Seite stand.

Weiterhin danke ich ganz herzlich Herrn Jens Michaelson und Frau Laura Lang, deren tatkräftige Unterstützung mir bei der Ausarbeitung dieser Arbeit, insbesondere der statistischen und graphischen Aufarbeitung des Ergebnisteils, eine große Hilfe war.

Weiterhin gilt mein großer Dank Herrn Kai- Steffen Krannig, der sich viel Zeit genommen hat, um mir bei dieser Arbeit behilflich zu sein.

Ganz besonders möchte ich mich noch bei meinen Eltern Herrn Dr. Heinz-Martin Krannig und Frau Dr. Brigitte Krannig bedanken, die mich während meines gesamten Studiums und der Fertigstellung dieser Arbeit immer unterstützt und mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe.

Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

